



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA Y TRAZAS DE CORTICOIDES
DESPUÉS DE LA ELABORACIÓN DEL PRODUCTO CORTIPAN
(BETAMETASONA SODIO FOSFATO+BETAMETASONA DIPROPIONATO)
EN EL REACTOR OLSA PCBF50 EN GINSBERG ECUADOR S.A.”

TESIS DE GRADO

PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

FANNY ALEXANDRA VILLA YUQUILEMA

TUTOR: DR. CARLOS PILAMUNGA C.

RIOBAMBA – ECUADOR

2014

DEDICATORIA

El presente trabajo de tesis y toda mi vida se la dedico a Dios, por brindarme siempre lo mejor, mi familia, quienes de forma incondicional me brindaron su amor y apoyo, este trabajo lo hicimos juntos, cada día cuando me brindaron sus palabras de aliento para seguir a pesar de las complicaciones que se presentaron en el camino. Juntos alcanzamos esta meta!!!!

AGREDECIMIENTO

A Dios por brindarme la vida, y en ella darme a lo que más amo, mi familia y amigos.

A mis queridos padres Luis y Olga por ser quienes me brindaron todo su amor, comprensión, consejo, y apoyo incondicional, gracias por ser un ejemplo de vida, a mis hermanos Jimmy y Javier por brindarme su alegría haciendo más felices mis días.

A mis amigos por su cariño y apoyo, que perdura a pesar de la distancia y los rumbos diferentes que toman nuestras vidas, por estar presentes con palabras de aliento en los momentos difíciles, por brindarme alegría y experiencias inolvidables, gracias Ivette, Vane, Judith, Moni, Vero, Marcia, David, Ceci.

Gracias mi Christian por toda tu comprensión, por los detalles y el gran amor que me brindas.

Gracias Vivi y Dani por su cariño y alegría que hicieron más llevadero este trabajo.

A Ginsberg Ecuador S.A. por permitirme realizar este proyecto en tan distinguida institución, especialmente al Quim. Pedro Torres por todo el apoyo y los consejos que permitieron finalizar de la mejor manera este trabajo.

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, por ser la institución que me ha formado como profesional.

Al Dr. Carlos Pilamunga y al BQF. Víctor Guangasig, por el asesoramiento en la realización de la presente tesis.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación “VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA Y TRAZAS DE CORTICOIDES DESPUÉS DE LA ELABORACIÓN DEL PRODUCTO CORTIPAN (BETAMETASONA SODIO FOSFATO+BETAMETASONA DIPROPIONATO) EN EL REACTOR OLSA PCBF50 EN LA EMPRESA GINSBERG ECUADOR S.A.”, de responsabilidad de la señorita egresada Fanny Alexandra Villa Yuquilema, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

| NOMBRE | FIRMA | FECHA |
|--|--------------|--------------|
| Dr. Silvio Álvarez DECANO FAC. CIENCIAS | _____ | _____ |
| Dr. Francisco Portero DIRECTOR ESCUELA BIOQUIMICA Y FARMACIA | _____ | _____ |
| Dr. Carlos Pilamunga DIRECTOR DE TESIS | _____ | _____ |
| BQF. Víctor Guangasig MIEMBRO DEL TRIBUNAL | _____ | _____ |
| Ing. Eduardo Tenelanda COORDINADOR SISBIB-ESPOCH | _____ | _____ |
| NOTA DE TESIS ESCRITA | _____ | |

Yo, Fanny Alexandra Villa Yuquilema, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis, y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO y al laboratorio farmacéutico GINSBERG ECUADOR S.A.

FANNY ALEXANDRA VILLA YUQUILEMA

RESUMEN

Se validó el método de limpieza que se emplea después de la elaboración del producto Cortipan (Betametasona sodio fosfato + Betametasona dipropionato) en el reactor OLSA PCBF50 en Ginsberg Ecuador S.A., en el cantón Quito provincia de Pichincha; para verificar si el método utilizado reduce al máximo las trazas de producto después de su elaboración. Inicialmente se realizó la validación del método de valoración de los principios activos del producto Cortipan, para determinar trazas de principios activos mediante el método de HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia) de acuerdo a los análisis y resultados obtenidos se descartó el método de HPLC para la validación del método de limpieza; aplicando el método de TOC (Carbono Orgánico Total), se usó como técnica de muestreo el Swab, método de análisis la determinación de TOC, hisopos de poliéster, viales para uso TOC, como disolvente agua tipo reactivo, y el equipo de determinación de carbono TOC FUSION. Realizados los análisis y estudios pertinentes se determinó que el método de limpieza que se emplea tanto en el reactor OLSA 1 y OLSA2 reduce al máximo las trazas de principios activos, encontrándose las mismas bajo los 10 ppmC (partes por millón de carbono), en el análisis de varianzas los f (factor de distribución) calculados del reactor OLSA1 ($f=0,09348$) y OLSA2 ($f=2,70628$), son menores a los f críticos ($f_{critico\ OLSA1}= 3,4668$ y $f_{critico\ OLSA2}=4,2565$), demostrándose que el método de limpieza es apropiado. Se recomienda que el método de limpieza sea aplicado de forma permanente, garantizando la limpieza del equipo.

SUMARY

It was validated the cleaning method that is used after making the Cortipan product (Betamethasone sodium phosphate+Betamethasone dipropionate) in the OLSA PCBF50 reactor in Ginsberg Ecuador S.A., in Quito province of Pichincha, for verifying whether the used method minimizes the product traces after its elaboration. The validation of the valuation method of the active ingredients of the product was done for determining traces of active ingredients through the HPLC method (High-performance liquid chromatography) The HPLC method was dismissed according to the obtained analysis and results for validation of the cleaning method; the swab was used as sampling technique by applying the TOC method (Total Organic Carbon), analysis method the determination of TOC, polyester swabs, vials for TOC use, as solvent water reactive type and the determination equipment of carbon TOC FUSION. Once the analysis and relevant studies were done it was determined that the cleaning method that is used either in the OLSA 1 reactor and OLSA 2 one minimizes the traces of active ingredients, by finding them under 10 ppmC (Carbon ppm), in the analysis of variance the f (distribution factor) calculated from OLSA 1 reactor ($f=0.009348$) and OLSA 2 reactor ($f=2.70628$), are lower than f critical ($f_{\text{critical OLSA1}}=3.4668$ and $f_{\text{critical OLSA2}}=4.2565$) by demonstrating that the cleaning method is suitable. It is recommended that the cleaning method is applied permanently ensuring the cleaning or equipment.

INDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|--|
| A _{st} | Área del estándar |
| A _m | Área de la muestra |
| ACN | Acetonitrilo |
| API | Ingredientes activos farmacéuticos |
| BPM | Buenas Prácticas de Manufactura |
| °C | Grados Celsius |
| cm | Centímetro |
| C _{st} | Concentración estándar |
| C _{mt} | Concentración muestra |
| CIP | Clean in place |
| COP | Clean Out of Place |
| POC | Carbono Orgánico Purgable |
| IC | Carbono Inorganico. |
| TOC | Carbono Orgánico Total |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GMP | Good Manufacturing Practices |
| g | Gramo |
| HPLC | Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia |
| MeOH | Metanol |
| NDIR | Sensor de infrarrojo no dispersivo |
| FPI | Interferómetro Fabry - Perot |
| mg | Miligramo |
| mL | Mililitro |
| mm | Milímetro |
| min | Minutos |
| nm | Nanómetros |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| p.a. | Principio activo |
| pH | Potencial Hidrógeno |
| ppm | Partes por millón |
| RSD | Desviación estándar relativa |
| SD | Desviación estándar |
| SOP | Procedimiento operativo estándar |
| SCH | Sistema de Control de Humedad |
| USP | United States Pharmacopeia |
| UFC | Unidades Formadoras de Colonias |
| UPC | Unidades Propagadoras de Colonias |
| THF | Tetrahidrofurano |
| tr | Tiempo de retención |
| V | Volumen |
| V _p | Volumen promedio |
| W _{st} | Peso del estándar |

| | |
|------------|--|
| W_m | Peso de la muestra |
| $\%P_{st}$ | Porcentaje "as is" |
| μm | Micrómetro |
| μL | Microlitro |
| μg | Microgramos |
| λ | Longitud de onda |
| k | Factor de capacidad |
| α | Selectividad |
| R_s | Resolución |
| μ | Micras |
| μi | Concentración inicial |
| X_i | Concentración obtenida |
| $X_i\%$ | Porcentaje de recuperación |
| Std | Estándar |
| Mst | Muestra |
| CV | Coeficiente de variación |
| Des. Std. | Desviación estándar |
| Max | Máximo |
| Min | Mínimo |
| LD | Límite de detección |
| LC | Límite de cuantificación |
| Y_{bl} | Respuesta a concentración cero |
| S_{bl} | Desviación estándar de la respuesta a concentración cero |
| b | Intercepto de la curva de calibración |
| S | Varianza |
| BD | Betametasona dipropionato |
| BSF | Betametasona sodio fosfato |

ÍNDICE GENERAL

INDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ANEXOS

| | |
|---------------------|-----|
| INTRODUCCION | i |
| ANTECEDENTES | iii |
| JUSTIFICACIÓN | v |
| OBJETIVOS | vi |

CAPITULO I

| | |
|---|-------|
| 1. MARCO TEORICO | - 1 - |
| 1.1. INDUSTRIA FARMACÉUTICA..... | - 1 - |
| 1.2.INFORMACIÓN DE LA EMPRESA..... | - 2 - |
| 1.2.1.Ginsberg Ecuador S.A | - 2 - |
| 1.2.2.Misión..... | - 3 - |
| 1.2.3.Visión | - 3 - |
| 1.2.4.Política de calidad | - 3 - |
| 1.3.LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA..... | - 3 - |
| 1.3.1.Tipos de limpieza | - 4 - |
| 1.3.1.1. Limpieza manual de equipos..... | - 4 - |
| 1.3.1.2. Limpieza automatizada de equipos..... | - 4 - |
| 1.4.VALIDACION | - 5 - |
| 1.4.1. Definición | - 5 - |
| 1.4.2.Validación de un método analítico | - 6 - |
| 1.4.3.Tipos de validación | - 6 - |
| 1.4.4.Parámetros para la validación..... | - 8 - |

| | |
|---|--------|
| 1.4.5. Validación de un método de limpieza..... | - 10 - |
| 1.4.6. Prerrequisitos para la validación de un método de limpieza. | - 12 - |
| 1.4.7. Protocolo de validación | - 13 - |
| 1.4.8. Informes de validación | - 14 - |
| 1.4.9. Criterios de límites de aceptación | - 15 - |
| 1.4.10. Agua para uso farmacéutico | - 16 - |
| 1.5. CORTICOIDES | - 19 - |
| 1.5.1. Efectos Fisiológicos u Hormonales | - 19 - |
| 1.5.2. Efectos Farmacológicos | - 20 - |
| 1.5.3. Criterios de Selección | - 20 - |
| 1.5.4. Betametasona | - 21 - |
| 1.5.4.1. Mecanismo de acción | - 21 - |
| 1.5.4.2. Farmacocinética | - 22 - |
| 1.5.4.3. Cortipan Blispack | - 23 - |
| 1.5.4.4. Betametasona sodio fosfato | - 24 - |
| 1.5.4.5. Betametasona dipropionato | - 26 - |
| 1.6. TOC (Carbono Orgánico Total) | - 26 - |
| 1.6.1. TOC Fusion | - 28 - |
| 1.6.2. Descripción del Equipo y sus Partes | - 29 - |
| 1.7. REACTOR | - 35 - |
| 1.8. ANÁLISIS HPLC (Cromatografía Líquida De Alta Eficiencia) | - 36 - |
| 1.8.1. Instrumentación | - 37 - |
| 1.8.2. Sistema de suministro de fase móvil | - 38 - |
| 1.8.3. Sistema de mezcla de fase móvil | - 39 - |
| 1.8.4. Sistemas de inyección | - 39 - |
| 1.8.5. Conducciones y conexiones | - 39 - |
| 1.8.6. Detectores | - 40 - |
| 1.8.7. La columna | - 40 - |
| 1.8.8. Registrador integrador | - 41 - |
| 1.8.9. Parámetros cromatográficos | - 42 - |

CAPITULO II

| | |
|--|--------|
| 2.PARTE EXPERIMENTAL | - 45 - |
| 2.1.DISEÑO EXPERIMENTAL..... | - 45 - |
| 2.1.1.Características del Diseño Experimental..... | - 45 - |
| 2.1.2.Factores del Estudio | - 45 - |
| 2.1.3.Manejo Especifico del Experimento | - 46 - |
| 2.2.PROTOCOLO DE VALIDACION PARA REACTOR OLSA PCBF 50 | - 46 - |
| 2.2.1. Título: Protocolo de validacion de limpieza de reactor OLSA | - 46 - |
| 2.2.2.Objetivo | - 46 - |
| 2.2.3.Alcance | - 47 - |
| 2.2.4.Roles y Responsabilidades | - 47 - |
| 2.2.5.Requerimientos | - 48 - |
| 2.2.6.Características Tecnicas y Descripcion del Equipo..... | - 49 - |
| 2.2.7. Procedimiento de Limpieza | - 49 - |
| 2.2.8. Procedimiento de Análisis del Hisopado del Reactor OLSA | - 51 - |
| 2.2.9. Consideraciones Para el Análisis de la Muestras | - 52 - |
| 2.2.10. Criterios de Aceptacion | - 52 - |
| 2.2.11. Resultados | - 52 - |
| 2.2.12. Acciones Correctivas | - 53 - |
| 2.3.PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA VALORACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE CORTIPAN..... | - 53 - |
| 2.3.1.Título: Validación Del Método De Valoración De Principios Activos De Cortipan Blispack 1ml (Betametasona Dipropionato)..... | - 53 - |
| 2.3.1.1. Objetivo | - 53 - |
| 2.3.1.2. Alcance: | - 53 - |
| 2.3.1.3. Responsabilidades | - 53 - |
| 2.3.1.4. Parametros De Validacion:..... | - 54 - |
| 2.3.1.5. Metodo De Analisis: | - 54 - |
| 2.3.1.6. Fundamento: | - 54 - |
| 2.3.1.7. Equipos Y Reactivos | - 54 - |
| 2.3.1.8. Condiciones De Operación Cromatográficas | - 55 - |
| 2.3.1.9. Especificaciones | - 55 - |

| | |
|---|--------|
| 2.3.1.10. Procedimientos | - 55 - |
| 2.3.1.11. Cálculos | - 56 - |
| 2.3.1.12. Proceso de validación: | - 56 - |
| 2.3.1.13. Límites de aceptación | - 57 - |
| 2.3.1.14. Resultados | - 58 - |
| 2.3.2. Título: Validación Del Método De Valoración De Principios Activos De Cortipán Blispack 1 mL (Betametasona Sodio Fosfato) | - 58 - |
| 2.3.2.1. Objetivo | - 58 - |
| 2.3.2.2. Alcance | - 59 - |
| 2.3.2.3. Responsabilidades | - 59 - |
| 2.3.2.4. Parámetros de validación | - 59 - |
| 2.3.2.5. Métodos de análisis | - 60 - |
| 2.3.2.6. Fundamento | - 60 - |
| 2.3.2.7. Equipos y reactivos | - 60 - |
| 2.3.2.8. Condiciones de operación cromatográficas | - 60 - |
| 2.3.2.9. Especificaciones | - 61 - |
| 2.3.2.10. Procedimientos | - 61 - |
| 2.3.2.11. Cálculos | - 61 - |
| 2.3.2.12. Proceso de validación | - 62 - |
| 2.3.2.13. Límites de aceptación | - 62 - |
| 2.3.2.14. Resultados | - 64 - |

CAPITULO III

| | |
|-----------------------------------|--------|
| 3. RESULTADOS Y DISCUSIONES | - 65 - |
|-----------------------------------|--------|

CAPITULO IV

| | |
|---|--------|
| 4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | - 77 - |
| 4.1. Conclusiones | - 77 - |
| 4.2. Recomendaciones | - 78 - |

| | |
|----------------------|--------|
| 5.BIBLIOGRAFIA | - 80 - |
| 6.ANEXOS | - 85 - |

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

| | |
|--|--------|
| Fotografía N°1. Equipo TOC fusión..... | - 29 - |
| Fotografía N°2. Autosampler del Equipo TOC | - 30 - |
| Fotografía N°3: Banner display Equipo TOC | - 30 - |
| Fotografía N°4. Válvula de siete vías Equipo TOC | - 31 - |
| Fotografía N°5: Eliminador de Carbono inorgánico..... | - 31 - |
| Fotografía N°6. Reactor UV | - 32 - |
| Fotografía N° 7. Eliminador de halógenos | - 33 - |
| Fotografía N°8. Secador de permeación..... | - 33 - |
| Fotografía N° 9. Trampa de niebla | - 34 - |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|--------|
| Figura N° 1. Estructura molecular de betametasona..... | - 21 - |
| Figura N° 2. Betametasona Sodio Fosfato..... | - 24 - |
| Figura N° 3. Betametasona Dipropionato..... | - 26 - |
| Figura N° 4. Diagrama del detector NDIR | - 35 - |
| Figura N° 5. Esquema de un cromatógrafo..... | - 38 - |
| Figura N° 6. Componentes de una columna cromatográfica..... | - 41 - |
| Figura N° 7. Calculo de platos teóricos | - 43 - |
| Figura N° 8. Asimetría..... | - 43 - |
| Figura N° 9. Definicion de la Resolucion..... | - 44 - |
| Figura N° 10. Esquema de Hisopado..... | - 87 - |
| Figura N° 11. Recolección de muestras en viales prelavados | - 87 - |

ÍNDICE DE CUADROS

| | | |
|--------------|--|-----------|
| Cuadro N°1. | Promedio de las concentraciones expresados en ppmC obtenidas de los puntos criticos del Reactor OLSA, Primer Muestreo, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013. | ...- 67 - |
| Cuadro N° 2. | Promedio de las concentraciones expresados en ppmC obtenidas de los puntos criticos del Reactor OLSA, Segundo Muestreo, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013 | ...- 69 - |
| Cuadro N° 3. | Promedio de las concentraciones expresados en ppmC obtenidas de los puntos criticos del Reactor OLSA, Tercer Muestreo, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013 | ...- 70 - |
| Cuadro N° 4. | Promedio de las concentraciones expresados en ppmC obtenidas de los puntos criticos del Reactor OLSA2, Primer Muestreo, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013 |-71- |
| Cuadro N° 5. | Promedio de las concentraciones expresados en ppmC obtenidas de los puntos criticos del Reactor OLSA2, Segundo Muestreo, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013. | ...- 72 - |
| Cuadro N° 6. | Promedio de las concentraciones expresados en ppmC obtenidas de los puntos criticos del Reactor OLSA2, Tercer Muestreo, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013. | ...- 73 - |
| Cuadro N°7. | Comparacion del promedio de las concetraciones expresados en ppmC obtenidas d los puntos criticos del Reactor OLSA, de los tres muestreos, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013 | ...- 73 - |
| Cuadro N°8. | Comparación del promedio de las concentraciones expresados en ppmC obtenidas de los puntos críticos del Reactor OLSA 2, de los tres muestreos, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013 | ...- 75 - |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|--------|
| Tabla N°1.Criterios de aceptación de la calidad del agua purificada. | - 18 - |
| Tabla N°2.Tipos de corticoides | - 21 - |
| Tabla N°3.Código de colores del Banner display Equipo TOC | - 30 - |
| Tabla N°4.Reactor OLSA PCBF 50 lt..... | - 49 - |
| Tabla N°5.Resumen de resultados de la validación de valoración de P.A. Cortipan Blispack | - 65 - |
| Tabla N°6.Resultados del Primer Muestreo, mediante TOC, Validacion Limpieza del Reactor OLSA, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013..... | - 67 - |
| Tabla N°7.Resultados del Segundo Muestreo, mediante TOC, Validacion Limpieza del Reactor OLSA, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013..... | - 68 - |
| Tabla N°8.Resultados del Tercer Muestreo, mediante TOC, Validación Limpieza del Reactor OLSA, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013..... | - 70 - |
| Tabla N°9. Resultados delPrimer Muestreo, mediante TOC, Validacion Limpieza del Reactor OLSA 2, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013..... | - 71 - |
| Tabla N°10.Resultados delSegundo Muestreo, mediante TOC, Validacion Limpieza del Reactor OLSA 2, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013..... | - 72 - |
| Tabla N°11.Resultados del Tercer Muestreo, mediante TOC, Validacion Limpieza del Reactor OLSA 2, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013..... | - 73 - |
| Tabla N°12.Promedio de concentraciones expresados en ppmC obtenidas de puntos críticos del Reactor OLSA, de los tres muestreos, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013. | - 74 - |
| Tabla N°13.Promedio de concentraciones expresados en ppmC obtenidas de los puntos críticos del Reactor OLSA 2, de los tres muestreos, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013..... | - 75 - |
| Tabla N°14.Análisis ANOVA de tres muestreos realizados al reactor OLSA después de la elaboración de CORTIPAN, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013..... | - 76- |
| Tabla N°15.Análisis ANOVA de tres muestreos realizados al reactor OLSA2 después de la elaboración de CORTIPAN, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013..... | - 76- |

ÍNDICE DE ANEXOS

| | | |
|-------|--|---------|
| Anexo | N°1.Protocolo de muestreo | - 89 - |
| Anexo | N°2.Protocolo de analisis de las muestras por TOC | - 85 - |
| Anexo | N°3.Certificado de Betametasona Dipropionato..... | - 92 - |
| Anexo | N°4.Cromatogramas especificidad Betametasona dipropionato | - 93 - |
| Anexo | N°5.Cromatogramas LC y LD de BD (4%, 6%, 8%, 10%) | - 104 - |
| Anexo | N°6.Cromatogramas LC y LD de BD (10%, 20%, 40%, 50%)..... | - 113 - |
| Anexo | N°7.Certificado de Betametasona Sodio Fosfato | - 122 - |
| Anexo | N°8.Cromatogramas de especificidad de BSF..... | - 123 - |
| Anexo | N°9.Cromatogramas LC y LD de BSF (4%,10%,20%,40%,50%).... | -134- |
| Anexo | N°10.Resultados análisis TOC de Reactor OLSA y OLSA2..... | - 140 - |

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es el sector industrial con mayores requerimientos y exigencias tecnológicas y de infraestructura para la producción de sus productos, debido a la estricta regulación con las que son monitoreadas y controladas, tanto localmente como internacionalmente.

Los laboratorios farmacéuticos es un sector industrial muy importante en la economía mundial, ya que aporta y apoya al desarrollo de varias investigaciones, gracias a las cuales ha puesto a disposición de los médicos y de la sociedad, una gran cantidad de fármacos y biológicos que han sido de gran beneficio para los enfermos.

En base a la criticidad de los procesos que conforman la actividad productiva de una Industria Farmacéutica, las Buenas Prácticas de Manufactura exige la presencia de un ente de control nacional, con la finalidad de regular el funcionamiento correcto de distintas empresas Farmacéuticas que se instituyan en el país, a nivel de Ecuador este ente de control está representado por el ARCSA (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria) entre sus objetivos principales están la emisión de registros sanitarios, implementar y ejecutar el sistema de Farmacovigilancia y tecnología de vigilancia, control pos registro, emitir permisos de funcionamiento, controlar la aplicación de los precios de medicamentos.

La industria farmacéutica busca desarrollar productos de excelente calidad, de tal manera que cumplan con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor, identidad, pureza, potencia, seguridad y eficacia. Esta constancia es el resultado de aplicar las normas de las BPM, la misma que tiene como objetivo mejorar los procesos de fabricación de cada uno de los productos farmacéuticos o no, determinando así su calidad.

En el avance por conseguir un dominio total de la calidad surgen los procesos de validación que tienen por objetivo ofrecer información por escrito que verifica que un proceso, método, equipo, funciona de la manera correcta para el cual fue diseñado o elaborado, garantizando que un producto cumple los parámetros de calidad.

Alcanzar un excelente producto necesita la garantía de que cada uno de los pasos para llegar al producto final se lleve a cabo de manera idónea, haciendo que los parámetros de calidad establecidos previamente se cumplan.

La validación es uno de los objetivos de las buenas prácticas de manufactura, que trata de conseguir un total dominio de la calidad, garantizando su fiabilidad.

Considerando la importancia de la validación por garantizar la calidad de un producto farmacéutico, se ha realizado esta investigación gracias a la colaboración del laboratorio farmacéutico GINSBERG S.A. el cual se dedica a la manufactura de medicamentos.

Se realizó la validación del método de limpieza y trazas de corticoides después de la elaboración del producto CORTIPAN en el Reactor OLSA PCBF50, siguiendo los métodos de trabajo establecidos en la empresa GINSBERG S.A.

Conjuntamente con la validación del método de limpieza del Reactor OLSA PCBF 50, se realizó la validación del método de valoración de principios activos del producto Cortipan (Betametasona dipropionato + Betametasona sodio fosfato), de acuerdo al protocolo de validación para la valoración de principios activos se estudiaron los parámetros de especificidad, linealidad a cinco concentraciones diferentes (60, 80, 100, 120, y 140%), repetibilidad, estabilidad, rango, límites de cuantificación y detección a concentraciones de 4, 6, 8, y 10%, estos límites de cuantificación y detección fueron cambiados por concentraciones de 10, 20, 40 y 50%.

Los resultados obtenidos de la validación del método de valoración de principios activos del producto Cortipan demostraron que el método de valoración no es robusto y carece de selectividad a bajas concentraciones, por lo que para la validación del método de limpieza del reactor OLSA PCBF 50 se descartó el uso del método de HPLC, y se utilizó el método de TOC obteniéndose así resultados menores a 10 ppmC los mismos que se encuentran dentro de las especificaciones.

ANTECEDENTES

La industria farmacéutica como un área de alto desarrollo se encuentra en constante investigación científica para desarrollar y elaborar productos de calidad. Para asegurar que un producto farmacéutico cuente con las condiciones aptas para el consumo humano, la FDA exige que los equipos, métodos analíticos, procesos de fabricación y limpieza, se encuentren validados, previniendo de esta manera la contaminación cruzada o la adulteración de medicamentos.

Uno de los antecedentes que alertó a la FDA, sobre contaminación cruzada por el uso de métodos no apropiados de limpieza fue la salida del mercado de colestiramina resina USP, en el año 1988. Es así que se detectó que el producto a granel contenía niveles bajos de otros productos elaborados, residuos de disolventes.

Para minimizar estos riesgos de contaminación la FDA hizo mucho más énfasis en la limpieza de los equipos, en julio de 1993 apareció en la guía de inspección de la FDA una revisión sobre la validación de limpieza. En ella se exigió que en las compañías se implementara procedimientos generales de los procesos de limpieza para su posterior validación, donde se debe especificar el procedimiento de muestreo y el método analítico usado en la cuantificación del residuo del producto en estudio.

Los procesos de validación son etapas importantes y necesarias que deben cumplirse para garantizar la confiabilidad de un método, equipo, o proceso. Al realizar la validación lo que interesa es poner en evidencia que un método, equipo o proceso funcionan de acuerdo a lo esperado, todo esto en base a un estudio estadístico.

Actualmente las autoridades sanitarias de cada país basándose en la Guía de inspección y procesos de validación de limpieza de la FDA han establecido reglamentos y normativas orientadas a la implementación del aseguramiento de la calidad en la Industria Farmacéutica, cosmética, fitoterapéutica, alimentaria y afines, para lograr que sus productos obtengan la calidad requerida internacionalmente.

Ginsberg S.A. es un laboratorio con poco tiempo en el sector farmacéutico, que posee altos estándares de calidad, los mismos que lo han hecho acreedor a su certificación en BPM, por lo que para el cumplimiento de las normas BPM se

realiza la validación de los métodos analíticos y de limpieza, garantizando a sus clientes productos de excelente calidad.

JUSTIFICACIÓN

La validación de los procedimientos de limpieza de equipos empleados en la manufactura de productos farmacéuticos ha recibido gran interés tanto en la industria farmacéutica como en las autoridades regulatorias con el fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada en dichos productos.

El incrementado uso de equipos multiuso y multiproducto permite que residuos provenientes de procesos de limpieza puedan tener un impacto significativo en la calidad del producto fabricado subsecuentemente en el mismo equipo. Por esto es importante aplicar procedimientos de limpieza que aseguren la eliminación o por lo menos a reducción hasta límites permisibles del producto que acaba de procesarse.

Los estudios de validación de limpieza deben ser conducidos siguiendo un protocolo de validación, en el cual la metodología analítica es un factor clave en el desafío del procedimiento de limpieza. En consecuencia, es necesario validar la metodología de limpieza para identificar y cuantificar el analito residual de manera exacta y reproducible, mediante un método sensible y específico.

De acuerdo a lo mencionado, los métodos de limpieza adecuados son de vital importancia para prevenir cualquier tipo de contaminación durante la elaboración de un producto farmacéutico, por lo cual la validación nos ofrece evidencia documental de que un método de limpieza, proporciona un equipo limpio, idóneo para su uso.

Uno de los objetivos de la validación de un método de limpieza es garantizar que un equipo se encuentra completamente limpio sin residuos o trazas de principios activos, excipientes, detergentes, desinfectantes y microorganismos.

Las validaciones de métodos analíticos y métodos de limpieza son trascendentales en el Sistema de Calidad de una industria farmacéutica, inclusive es un requerimiento obligatorio de la FDA, por esta razón GINSBERG no limita esfuerzos para lograr la calidad de sus productos, ofreciendo al consumidor medicamentos de calidad que pueden llegar a ser líderes en el mercado nacional y competir en el internacional.

OBJETIVOS

GENERAL

Validar el método de limpieza y trazas de corticoides después de la elaboración del producto CORTIPAN (Betametasona sodio fosfato+Betametasona dipropionato) en el reactor OLSA PCBF50 en Ginsberg Ecuador S.A

ESPECÍFICOS

- Establecer evidencia documentada que permita demostrar que el procedimiento de limpieza aplicado después de la elaboración de productos corticoides estériles (CORTIPAN Suspensión Inyectable) de Ginsberg Ecuador S.A. eliminan satisfactoriamente trazas de producto.
- Verificar que los residuos de sustancias utilizadas en la elaboración del producto Cortipan (Betametasona sodio fosfato y Betametasona Dipropionato) se encuentren dentro del límite de aceptación mediante el método de HPLC

CAPITULO I

1. MARCO TEORICO

1.1. INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La industria farmacéutica es una sección de la economía mundial cuyo fin principal es la manufactura, distribución y comercialización de productos farmacéuticos destinados para el tratamiento de enfermedades. (Suing M.2008)

Los laboratorios farmacéuticos que forman parte de este sector económico, son los responsables de elaborar productos a granel, lo que se conoce con el nombre de producción primaria, y productos terminados o producción secundaria en diferentes formas farmacéuticas como comprimidos, capsulas, sobres para administración oral, inyectables y óvulos. (Suing M.2008)

La industria farmacéutica a nivel nacional e internacional se rige a varias leyes y reglamentos con respecto a la producción, comercialización y distribución de medicamentos (Suing M.2008)

El objetivo de la Industria Farmacéutica siempre ha sido producir medicamentos con altos estándares de calidad. (Suing M.2008)

Cuando se elaboran medicamentos predestinados para el consumo humano, tratando múltiples enfermedades y mejorando su estilo de vida, el margen de error debe ser lo más reducido posible, aun así, pese a los esfuerzos de control en la fabricación, se requiere una mejora continua en todos los procesos de elaboración. (Suing M.2008)

En el interés de obtener en control absoluto de la calidad, es cuando surge el concepto de la validación. Actualmente, todos los profesionales de la industria farmacéutica, están de acuerdo con el axioma de que “la calidad de un producto se construye paso a paso durante su elaboración, asegurando que la calidad es una mejora continua” (Hidalgo A.2010)

La preparación de los fármacos no se basa solo en el área de tecnología, sino también en el cumplimiento de requisitos y normas internacionales de manera periódica para certificar la calidad de los productos al consumidor (Suing M.2008)

Un medicamento de calidad se obtiene respetando los parámetros establecidos durante todo su proceso de producción, empezando con la

investigación y desarrollo del producto, análisis del producto semielaborado y terminado, la garantía de la calidad de un producto (farmacéutico o no) proviene de una minuciosa y sistemática atención a todos aquellos factores que pueden influir en su calidad; selección de materias primas y materiales de envase, diseño (de productos y procesos) adecuado y control (estadístico) del proceso. (Suing M.2008)(Hidalgo A.2010)

Obtener este estrato en la calidad de un producto farmacéutico demanda corroborar que cada paso del proceso de producción es hecha de la mejor forma posible y sobre todo cumple con el nivel de calidad establecido previamente. (Hidalgo A.2010)(Calle S.2011)

El estado de confianza en cada uno de los procesos lo proporciona la validación de los mismos. Es necesario recordar que para la obtención de productos farmacéuticos seguros y eficaces, es necesario que los parámetros de calidad se cumplan continuamente, lo que se consigue cuando las especificaciones que se usan son sustentadas en métodos validados y los cuales nos permiten comparar resultados de lotes de reciente fabricación con aquellos que se utilizaron en estudios farmacológicos y toxicológicos. (Suing M.2008)

La industria farmacéutica ecuatoriana mantiene un desarrollo creciente en los últimos años aportando con esto al desarrollo de este sector empresarial, siendo una fuente importante de ingresos y fuentes de trabajo, lo que permite también que el acceso a medicamentos y servicios de salud llegue a la mayoría de la población y continúe en aumento. Este crecimiento aumentó a partir de la nacionalización de la producción de medicamentos que inicio en el año 2009.

(<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b019.htm>)

1.2. INFORMACIÓN DE LA EMPRESA

1.2.1. *Ginsberg Ecuador S.A*

Ginsberg Ecuador S.A. es una empresa ecuatoriana, con 10 años en el mercado ecuatoriano, durante el cual se han elaborado productos farmacéuticos para consumo humano en las diferentes formas farmacéuticas.

Cuenta con la infraestructura adecuada y un grupo de profesionales y técnicos capacitados, lo que le permite ofrecer productos de calidad. (Ginsberg S.A.)

1.2.2. Misión

“Elaborar productos farmacéuticos orientados a satisfacer necesidades específicas del mercado, manteniendo estándares de calidad a nivel nacional e internacional” (Ginsberg S.A.)

1.2.3. Visión

“Llegar a ser líder en la fabricación de medicamentos por medio de la innovación e implantación de nuevas y modernas tecnologías que marcan la diferencia a nivel nacional” (Ginsberg S.A.)

1.2.4. Política de calidad

“GINSBERG ECUADOR S.A. presta servicios de manufactura y acondicionamiento de productos farmacéuticos para consumo humano en las diferentes formas farmacéuticas, los cuales cumplen las normativas técnicas y de salubridad, garantizando un producto de calidad, para satisfacer a los clientes y alcanzar su lealtad, con personal capacitado y motivado que busca el mejoramiento continuo a través del compromiso de la Gerencia General, el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y del sistema de gestión de calidad implementando bajo la norma ISO 9001:2000” (Ginsberg S.A.)

1.3. LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Las operaciones de limpieza están destinadas a eliminar todo rastro de principio activo y excipientes usados en la elaboración del producto y asegurar que el equipo esté libre de los mismos antes de elaborar un nuevo producto y así garantizar un riesgo controlado de contaminación cruzada. (Aso. Española)(Llerena M.2006)

En la actualidad del mundo de la industria la importancia de la limpieza industrial es cada vez mayor. No solo por la necesidad de otorgar al cliente calidad en los productos y servicios sino también por la toma de conciencia en cuanto a la calidad del ambiente de trabajo para empleados y empresarios. (Llerena M.2006) (Quezada C.2009)

Los productos farmacéuticos tienen una alta probabilidad de adquirir impurezas las cuales provienen de microorganismos, materias primas de diferentes

productos que se elabora, detergentes, desinfectantes, partículas suspendidas en el aire, residuos de productos de descomposición de:

- Ácidos y bases que son empleados para eliminar materia orgánica y fomentar el proceso de limpieza. (Suing M.2008)

Para realizar una limpieza adecuada es necesario conocer las características del agente utilizado (remoción mecánica, disolución o detergente), las condiciones requeridas para aplicar la solución limpiadora y el tiempo de contacto necesario para que realice su efecto. (Jiménez A.2010)

1.3.1. Tipos de limpieza

1.3.1.1. Limpieza manual de equipos

Este tipo de limpieza es realizado por el personal de limpieza, los cuales emplean fuerza física, usando cepillos, esponjas, detergente, desinfectante, etc., garantizando que el equipo se encuentra limpio. Para la limpieza manual es necesario que los operarios sean capacitados previamente y que exista un control regular de este tipo de limpieza, la misma que es considerada como de mayor riesgo de contaminación cruzada entre el personal de limpieza y equipo, además para realizar una limpieza manual es necesario mayor tiempo lo que implica mayor costo de producción. (Aso. Española)

Para el proceso de limpieza manual no es recomendable su validación, ya que las variaciones que cada operador aporte al proceso de limpieza, hace que no exista repetibilidad y reproducibilidad características importantes en una validación, por lo solo es necesario evaluar el proceso. (Aso. Española)

1.3.1.2. Limpieza automatizada de equipos

- **COP (Clean –Out-of-Place)**

Sistema de limpieza automático o semi – automático, es necesario que el equipo sea desarmado casi en su totalidad, las piezas de los equipos son lavados en cuartos de limpieza especiales utilizando detergentes, desinfectantes, a presión y temperaturas determinadas (Jiménez A. 2010)

Hoy en día este método de limpieza se utiliza en todo tipo de industria dedicada la elaboración de productos para consumo humano, tiene un mínimo riesgo de contaminación cruzada, este método es factible de evaluarse y validarse. (Jiménez A. 2010)

- **CIP (Clean – in – place)**

El sistema Clean In Place (limpieza in situ) es una forma automática de limpieza; precisa, que proporcionan un correcto lavado y enjuague de las soluciones de limpieza para los equipos y tuberías del área de producción, este método actualmente demuestra un aumento en la calidad de los medicamentos producidos, así también de cada uno de los equipos que intervienen en la producción. (Aso. Española) (Jiménez A. 2010)

El sistema posee la capacidad de limpiarse sin necesidad de desmantelar el equipo completamente, este sistema posee las siguientes partes: tanque, válvulas, filtros, unidades de intercambio de calor, tuberías entre otros. (Aso. Española) (Suing M.2008)

Su operatividad está basada en ciclos continuos de lavados en los cuales intervienen: detergentes (alcalinos, ácidos e intermedios), desinfectantes, posteriormente se aplica agua purificada para su lavado. El CIP minimiza la mano de obra y tiempo destinado a la limpieza de los equipos; al mismo tiempo, asegura que el equipo está completamente limpio, reduciendo al máximo la contaminación cruzada. (Suing M.2008)

1.4. VALIDACION

1.4.1. Definición

“Validación es el establecimiento de la evidencia documental de que un procedimiento analítico conducirá, con un alto grado de seguridad, a la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y los atributos de calidad previamente establecidos” (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A.)

En la industria farmacéutica actualmente se encuentran métodos, normas y procedimientos obligatorios para la elaboración de sus productos. La FDA exige tener información documentada de cada uno de los métodos de limpieza empleados y que los laboratorios farmacéuticos posean:

- Protocolos escritos de validación
- Informes de validación aprobados por el departamento de aseguramiento de la calidad. (Castellanos V.2012)

1.4.2. Validación de un método analítico

Las buenas prácticas de fabricación vigentes en los Estados Unidos (Código de Reglamentos Federales, Administración de Alimentos y Drogas), la Pharmacopoeia Convention de los Estados Unidos, la Asociación de Salud Pública Americana y la Conferencia Internacional de Armonización, entre otros, han sido la base de diversos protocolos de validación de métodos.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

(http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/28_anexo-15.pdf)

Los métodos se pueden clasificar en métodos cualitativos y los cuantitativos.

1.4.3. Tipos de validación

- Validación prospectiva

Es el resultado de un análisis del riesgo en el proceso de producción. Se basa en una planificación o plan Master, en donde se detallan y estudian todos los pasos a realizar, desde los lotes de producción a escala piloto hasta el primer lote de fabricación industrial.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

Aquí se realiza una aplicación experimental del procedimiento de validación con todos sus parámetros

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

Para validar un proceso se acepta como muestra la elaboración de tres lotes o repeticiones consecutivas del proceso los cuales deben cumplir los parámetros previamente establecidos.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

Los lotes utilizados en la validación del proceso deben ser del mismo tamaño que los lotes que se producen a nivel industrial.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

- Validación concurrente

Es un estudio estadístico de los resultados de los parámetros críticos, en donde se ha de demostrar, la robustez, fiabilidad y consistencia del proceso de producción. (Hidalgo A.2010)

Se realiza en los tres primeros lotes de fabricación industrial que se comercializan. Se estudian estadísticamente los resultados de los parámetros críticos del proceso de fabricación. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

La documentación para este tipo de validación es similar a la de la validación prospectiva.

- Validación retrospectiva

La validación retrospectiva se la utiliza especialmente para procesos afianzados, este tipo de validación no es aplicable cuando existan modificaciones de la fórmula del producto, en procesos de producción o equipos que intervienen en la producción del mismo. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)
(http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/28_anexo-15.pdf)

Para la validación de este tipo de procesos se utilizan datos históricos. Inicialmente se realiza un protocolo de validación propio del proceso y posterior registro de resultados de datos revisados, finalizando con las conclusiones y recomendaciones a aplicarse. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)
(http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/28_anexo-15.pdf)

Los datos utilizados en la validación se derivan de, protocolos de elaboración y acondicionamientos de lotes, registros de controles en procesos, cuadernos de registro de mantenimiento, registros de cambios de personal, estudios de la capacidad del proceso, datos sobre producto semielaborado y terminado, incluido los análisis de tendencias y los resultados de los estudios de estabilidad. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)
(http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/28_anexo-15.pdf)

Los lotes utilizados para este tipo de estudio deben ser representativos del número total de lotes fabricados durante un periodo determinado, deben incluirse también a los lotes que se encuentren fuera de especificación; los cuales evidenciaran que tan regular ha sido el proceso. Si es necesario se puede recurrir al análisis de muestras de retención para obtener la cantidad de datos para que el proceso sea validado. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)(http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/28_anexo-15.pdf)

Generalmente en este tipo de validación, se analizan de 10 a 30 lotes sucesivos, valorando la exactitud del proceso, si se puede sustentar se analizaran menos lotes. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/28_anexo-15.pdf)

1.4.4. Parámetros para la validación

- Especificidad (selectividad)

Habilidad de evaluar correctamente el principio activo de interés de acuerdo a las especificaciones establecidas previamente en el método, en presencia de otros compuestos como productos de degradación, excipientes, fases móviles, impurezas, etc., que puedan interferir en la valoración del analito deseado.

(Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- Límite de cuantificación

Es la cantidad más pequeña de principio activo presente en muestra que se puede cuantificar y la misma está dentro de los parámetros establecidos previamente. Esto nos permite identificar pequeñas concentraciones en diferentes matrices de muestras. Este parámetro es muy útil en para identificar los límites mínimos al cual el equipo es sensible. (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- El límite de detección

Es la cantidad más pequeña de principio activo que puede ser identificada por el equipo, pero no necesariamente puede ser cuantificada. Es parámetro puede ser afectado por múltiples factores como la temperatura de la muestra, interferencias con el solvente, con los excipientes, etc. (Parámetros cromatográficos)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- Precisión (en condiciones de repetibilidad y / o reproducibilidad)

La precisión mide que tan cercanos son los resultados obtenidos del estudio con el valor real con el cual se está comparando, también conocido como estándar, estas valoraciones son el resultado de la aplicación del método a validar. La precisión se valora mediante pruebas de repetibilidad y reproducibilidad. (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

La pruebas de repetibilidad se realizan utilizando las mismas condiciones de trabajo durante el análisis es decir con un mismo analista, la misma muestra homogénea, el mismo equipo y durante un intervalo corto de tiempo (el mismo día), la pruebas de repetibilidad nos permiten evaluar la exactitud de los

resultados obtenidos entre las muestras hacia el valor real o verdadero.

(Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Los estudios de reproducibilidad se realizan en condiciones diferentes a las pruebas de repetibilidad, es decir con un analista diferente, diferentes días, pero con el mismo equipo, lo cual valora la precisión de los resultados obtenidos entre las muestras de este estudio y los resultados de las pruebas de repetibilidad. (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

La precisión se evalúa con el coeficiente de variación y la desviación estándar relativa existente entre los resultados obtenidos de comparados siempre con un estándar. (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- Linealidad y margen de error (rango)

Es la capacidad del método analítico de obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración de principio activo en la muestra, los cuales deben encontrarse dentro del rango establecido. (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Con la linealidad se mide la robustez del método, es decir su capacidad para mantenerse inafectado a medida que se realizan cambios en la concentración de principio activo en la muestra, dándonos resultados proporcionales a los cambios efectuados. A menudo se utiliza como parámetro de valoración de la linealidad el coeficiente de correlación (r) del 0,999. A veces este criterio no es suficiente para demostrar que el método es lineal, por lo que se puede trabajar con un método que no cumpla con este coeficiente de correlación pero podamos cumplir los objetivos previsto (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- Exactitud (sesgo)

Valoración de la cercanía de los resultados obtenidos durante el análisis y el valor de referencia establecido previamente, los cuales pueden variar a causa de errores propios del método de análisis, del analista y de los instrumentos de laboratorio. (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Los resultados de un estudio de precisión son expresadas en porcentajes, tanto la exactitud como la precisión ayudan a determinar el grado de error existente en nuestro método de análisis, para lo cual nos apoyamos en información de referencia como métodos aplicados en situaciones parecidas, certificados de análisis, etc. (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Para estimar la exactitud es necesario analizar muestras a concentraciones diferentes, por lo general a concentraciones del 100%, 50%, 10%. Estas concentraciones deben ser muy diferentes a las que se utilizan para realizar la curva de calibración, y los límites de aceptación de la exactitud deben ser similares a los que se utilizan para medir la precisión. (Parámetros cromatográficos)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- **Recuperación**

Por recuperación de analitos en un ensayo se entiende la respuesta del detector ante una adición o extracción de analito de la matriz, en comparación con su respuesta ante la concentración real del estándar de referencia verdadero. (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

También puede considerarse como el porcentaje de droga, metabolito o estándar interno presente inicialmente en el espécimen, que llega hasta el final del procedimiento. Los experimentos de recuperación deben hacerse comparando los resultados analíticos extraídos con tres concentraciones (normalmente iguales a las muestras de control utilizadas para valorar la precisión y exactitud de un método). No es necesario que la recuperación del analito sea del 100%, pero el grado de recuperación (del analito y del estándar interno) debe ser estable (con cualquier tipo de concentración analizada), precisa y reproducible (más del 20%) (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- **Estabilidad**

Nos ayuda a determinar si nuestros principios activos de interés son estables al pasar del tiempo, a las condiciones de almacenamiento, a la formula farmacéutica en sí, para la cual se realiza muestras preparadas recientemente y se compara con otras que hayan sido preparadas en diferentes periodos de tiempo y condiciones. (Parámetros cromatográfico s)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

1.4.5. Validación de un método de limpieza

La validación de limpieza se realiza con el fin de verificar la eficacia de los procesos que se utilizan para la limpieza de cada una de las áreas, equipos, etc., que se utilizan en la elaboración de cada producto. La determinación de los parámetros de aceptación del nivel de trazas de principios activos, detergentes, desinfectantes y microorganismos está basada en la complejidad del equipo a validar y los parámetros que recomiendan la USP, OMS, etc. Los límites establecidos deberán ser factibles de alcanzar y demostrar que los

mismos lo más exactos posibles. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Debe utilizarse métodos analíticos validados con un límite de detección y cuantificación lo bastante sensibles para detectar el nivel trazas o contaminantes existentes. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Generalmente la validación de limpieza solo es aplicable para aquellos equipos en el cual su superficie entre en contacto directo con el producto que se elabora, también se pondrá atención a aquellas partes que no estén expuestas al producto como paredes, ventanas etc., especialmente en área de producción estéril. En la validación se debe evaluar los intervalos entre el uso de los equipos y la frecuencia de la limpieza. Comúnmente es necesario realizar de tres a cinco ciclos de limpieza seguidos obteniendo resultados que se encuentren dentro de las especificaciones establecidas, para así demostrar que el método esta validado. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

En casos excepcionales cuando las sustancias utilizadas para la limpieza sean toxicas o peligrosas, pueden utilizarse sustancias que simulen las propiedades fisicoquímicas en lugar de las sustancias originales. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Así la validación de los métodos de limpieza se lleva a cabo para asegurarse de que los residuos que queden después de la fabricación o producción se eliminan antes de que otro ciclo de fabricación comience. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

En las compañías farmacéuticas, la validación de la limpieza se hace para asegurar que los medicamentos fabricados se encuentran dentro de las normas aceptables de calidad, la presencia de contaminantes reduce la calidad del producto terminado. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

El riesgo de contaminación de los productos durante la fabricación de productos farmacéuticos es alto, es por eso que las empresas emplean estrictas directrices a seguir durante el proceso de producción. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

La limpieza después de una actividad de fabricación disminuye el riesgo de contaminación en la siguiente actividad, dependiendo del tamaño de la

instalación de fabricación, este proceso puede ser fácil o engorroso, todas las unidades de equipo e instrumentos deben ser lavadas, esterilizadas y se enjuaga a fondo para eliminar los contaminantes y patógenos.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010) (http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/28_anexo-15.pdf)

1.4.6. Prerrequisitos para la validación de un método de limpieza.

- **Calificación de equipos**

Todo el equipo debe estar calificado antes de la validación de limpieza. Esta calificación es un paso de bloqueo en la validación de los procedimientos de limpieza, dentro de esta calificación tenemos la instalación (I.Q.), operación (O.Q.) y el rendimiento (PQ) debe ser calificado (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Estas calificaciones son garantía de calidad y seguridad, uno de los problemas frecuentes de los sitios es la falta de cualificación de las instalaciones, con la necesidad de validar la limpieza. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

La calificación de las instalaciones requiere un examen detallado de las diversas partes del equipo, lo que confirma que la instalación del equipo cumple con las especificaciones y los planes establecidos por el usuario, de acuerdo con las instrucciones del proveedor, es fundamental. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- **Métodos de análisis**

El proceso de validación tiene por objeto garantizar los resultados analíticos confiables y determina que el proceso de limpieza se cumple óptimamente para que el equipo este perfectamente limpio, y por lo tanto se necesita una dosis o varios componentes con el fin de demostrar la eficacia de la limpieza. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Los métodos de análisis no se han desarrollado con el objetivo de validar la limpieza por lo que al momento de escoger la molécula adecuada a analizar es fundamental y se conecta directamente al estudio estratégico de validación de la limpieza. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- Procedimiento de limpieza

El procedimiento de limpieza es sin duda el punto clave de validación. Una revisión cuidadosa de este procedimiento se debe realizar antes de comenzar cualquier validación. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

La mayoría de las veces, en la validación de la limpieza se debe aplicar procedimientos ya existentes, y que el propósito de la validación es demostrar y probar que la limpieza es adecuada y efectiva. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

El objetivo final de estos procedimientos es garantizar la reproducibilidad independientemente de la persona que realiza la limpieza, la revisión de estos procedimientos es garantizar que los operadores tengan conocimientos de los procedimientos apropiados de aplicación. Esto es especialmente cierto si el control de la limpieza se realizó mediante la inspección visual, por lo tanto el personal debe ser entrenado. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

1.4.7. Protocolo de validación

Es un documento en el cual se describe los pasos a seguir para la validación de un método analítico o un método de limpieza, el procedimiento de validación esta detallado de forma organizada y fácil para ejecutarlo.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Un protocolo detalla específicamente el fundamento del método elegido, las condiciones de trabajo a utilizar, los parámetros a analizar así como los límites de aceptación establecidos, y la manera en la que los resultados obtenidos van hacer analizados para facilitar la obtención de conclusiones.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Un protocolo de validación debe ser estructurado con la siguiente información:

- a) Tema de la validación
- b) Objetivo del proceso de validación
- c) Responsables del proceso de validación

- d) Parámetros de validación
- e) Métodos de análisis
- f) Proceso de validación
- g) Límites de aceptación
- h) Resultados.
- i) Control de cambios
- j) Anexos (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)
(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

1.4.8. Informes de validación

Se lo redacta cuando el proceso validación termina, y los resultados adquiridos en el estudio han sido tratados por un método estadístico, de lo cual se extraen las conclusiones que van a determinar si el método validado es aprobado o caso contrario se debe realizar una revalidación.

Las recomendaciones para utilizar el método validado tienen que ser determinadas conjuntamente con las conclusiones, por ejemplo recomendaciones acerca del personal que participa en el proceso de validación, etc. El informe final de validación tiene que ser aprobado por todos los que conforman aseguramiento de la calidad e incluso el gerente general de la planta si es necesario. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)(Suing M.2008)

Es necesario tener protocolo e informes de validación y calificación de métodos y equipos, tanto impresos como en versión digital, los cuales son la prueba de que los mismos se han llevado a cabo de una forma organizada y siguiendo los parámetros establecidos en cada uno de los documentos escritos.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Los resultados que son proporcionados por el estudio tienen que ser valorados mediante métodos estadísticos para tratamiento de datos, los que determinaran si los mismos cumplen o no con los límites de aceptación, si existiesen resultados fuera de especificación se debe hacer un seguimiento y buscar la causa del problema, todos estos procedimientos posteriores a la validación

deben ir con su debida información documentada. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)(Suing M.2008)

El departamento responsable de los procesos de validación es el encargado de aprobar el informe final de validación, el cual en sus conclusiones debe manifestar si el proceso, método o equipo han sido Validados o Calificados exitosamente. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

1.4.9. Criterios de límites de aceptación

- Límite físico

Conocido como “Criterio de limpieza visual”. Es una revisión que consiste en inspeccionar al equipo después de realizada la limpieza, para ver si no existen residuos visibles al ojo humano de producto, detergente, desinfectantes, polvo, pelusas, etc., (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Si se encuentran residuos de algún agente, se suspende la validación y se procede a la identificación de dicho contaminante.

- Límite químico

Cuando la cantidad de residuos haya sido cuantificada por cualquier método estadístico, a continuación se determinan los criterios con los cuales van a ser valorados, algunos criterios utilizados se describen a continuación:

- a) Porcentaje bajo la dosis terapéutica (LTD): si la cantidad de producto contaminante se encuentra entre el 0,01 y 10%
- b) Porcentaje de dosis toxica: generalmente se lo utiliza para residuos que no pertenecen a principios activos como los detergentes utilizados en la limpieza, desinfectantes, etc., estos límites son más amplios que los utilizados en LTD.
- c) Partes por millón y partes por billón: varios métodos analíticos expresan los resultados en estas unidades, para conocer la cantidad exacta se relacionan los datos obtenidos con la dosis toxica o la LTD. Generalmente la FDA determina un límite de no más 10 ppm, cuando de métodos de limpieza se trata.

- d) Para principios activos especiales como antibióticos, oncológicos el límite de detección de residuos debe ser por debajo de los más exigentes métodos de análisis que dispone organismos como la FDA, OMS, etc.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

(Castellanos

V.2012)(Hidalgo A.2010)

- Límite microbiológico

Se establece con el criterio de disminución logarítmica en la concentración de Unidades Formadoras de Colonias (UFC). Para microorganismos que están presentes en una suspensión su límite es una reducción de cinco unidades logarítmicas. De acuerdo a estos criterios la muestras para poner a prueba los límites microbiológicos deben tomarse antes y después de realizarse del método de limpieza. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Es ineludible la inhibición de microorganismos patógenos: *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosas*.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)(CastellanosV.2012)(Hidalgo

A.2010)

1.4.10. Agua para uso farmacéutico

El agua purificada es una herramienta fundamental en la elaboración de productos farmacéuticos y cualquier otro producto de consumo masivo. Por esta razón es fundamental que la misma cumpla con los parámetros necesarios para cada tipo de producto que se desea elaborar. ([http://www.areaciencias.com/quimica/que-](http://www.areaciencias.com/quimica/que-es-reactor-quimico.htm)

[es-reactor-quimico.htm](http://www.areaciencias.com/quimica/que-es-reactor-quimico.htm)) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

El agua es elemento fundamental en cada elaboración de productos farmacéutico, en la industria farmacéutica se la utiliza para la limpieza de cada uno de los equipos, en la preparación de reactivos, por estos motivos el agua utilizada en una planta farmacéutica debe cumplir altos parámetros de calidad como pH, conductividad, nivel de microorganismos, determinación de TOC (Carbono Orgánico Total) ([http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-](http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm)

[farmaceutica.htm](http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm))(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Los sistemas de distribución de agua son muy propensos a desarrollar un alto índice de crecimiento microbiológico formándose así los bio-film, por lo que se ve la necesidad de realizar periódicamente una limpieza y saturación periódica evitando de esta forma la contaminación microbiana o endotoxinas.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)(CastellanosV.2012)(Hidalgo

A.2010)

El agua utilizada en a nivel farmacéutico se denomina Agua de Uso Farmacéutico (wáter forpharmaceutical use - WPU), la misma que se obtiene desde la purificación del agua potable. La calidad del agua que se utiliza en la industria farmacéutica obedece a la vía de administración de los medicamentos que se van a elaborar a partir de ella. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Los requisitos que debe cumplir el agua de uso farmacéutico están especificados en la farmacopea (Farmacopea Europea – PhEur, Farmacopea de los Estados Unidos – USP). Para conseguir esta calidad de agua es necesario remover en mayor o menor grado los contaminantes del agua potable, dependiendo del producto farmacéutico a elaborar. Así, partiendo de agua potable, se emplean diferentes sistemas para purificarla y alcanzar los estándares del agua de calidad farmacéutica. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>) (Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Los tipos de agua de uso farmacéutico son:

- Agua purificada – PurifiiedWater (PW)

El agua purificada (PW), se obtiene a partir de agua potable la cual por medio de procesos de purificación tiene que cumplir las especificaciones químicas y microbiológicas establecidas por la USP para poder utilizarla de la mejor manera posible. Este tipo de agua debe estar sometida a controles constantes para detectar posibles contaminaciones o elevado nivel microorganismos.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

Tabla N°1. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE LA CALIDAD DEL AGUA PURIFICADA.

| ANÁLISIS FÍSICO - QUÍMICO | |
|----------------------------------|--|
| Aspecto | Líquido transparente, incoloro, inodoro |
| Conductividad | < 1.3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (a 25°C) |
| pH | 5, 0 - 7,0 |
| Sólidos totales | < 10 ppm |
| Hierro | < 0,056 ppm |
| Sílice | 0 ppm |
| TOC | < 500 ppb |
| ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO | |
| Bacterias totales | Límite acción 100 ufc/ml |
| | Límite alerta 50 ufc/ml |
| Hongos totales | Límite acción 100 ufc/ml |
| | Límite alerta 50 ufc/ml |

Fuente: Validación del método de limpieza de la envasadora de cremas COMADIS en la empresa Ginsberg S.A. mediante el método del TOC fusion,

- Agua altamente purificada – HighlypurifiedWater (HPW)

El agua altamente purificada (HPW) es el resultado de la combinación de varios procesos de purificación, como osmosis inversa, ultrafiltración, deionización, etc., a la que se somete al agua potable, esta debe cumplir los parámetros especificados en la USP. Las especificaciones para este tipo de agua son únicas por lo cual es indispensable regirse a la farmacopea europea.

Uno de los métodos no recomendados para el tratamiento de este tipo de agua es la destilación. (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)

(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

- Agua para inyección – Waterforinjection (WFI)

El agua para inyectables (WFI) se la obtiene mediante el tratamiento del agua potable con procesos de destilación, osmosis reversa, etc., garantizando las características físico químicas y microbiológicas necesarias para este tipo de agua.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>)(Castellanos V.2012)(Hidalgo A.2010)

1.5. CORTICOIDES

Los corticoides son un grupo de sustancias químicas con actividad hormonal los cuales provienen del cortisol. Estas sustancias producen efectos fisiológicos y farmacológicos en cada una de los organismos a los cuales se los administra por un tiempo prolongado. (<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm2013/06/20>)

(www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

1.5.1. EFECTOS FISIOLÓGICOS U HORMONALES

Estos efectos se manifiestan en tratamientos prolongados a base de corticoides:

Efectos metabólicos:

- **Glúcidos:** Provocan que los niveles de glucosa se eleven y los niveles de insulina desciendan, por el incremento de la resistencia tisular a la insulina y al aumento indiscriminado de elaboración de glucosa.
- **Lípidos:** elevan las concentraciones de lipoproteínas (VLDL, LDL, HDL) y de triglicéridos en sangre, por el rápido metabolismo de las mismas a nivel hepático y a la reducción de la eliminación de estos productos.
- **Proteínas:** las proteínas sufren un catabolismo acelerado lo que provoca problemas a nivel de piel, músculos, articulaciones, huesos, etc.
- **Minerales:** el metabolismo óseo se ve alterado, ya que la absorción intestinal de los minerales especialmente del calcio se inhibe, por lo que aparecen problemas a nivel óseo. (<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm2013/06/20>)

(www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

Efectos orgánicos:

- **Masa corporal:** los diferentes efectos metabólicos de los corticoides afectan la masa de tejido muscular estriado haciendo que este disminuya y aumente el tejido adiposo, el cual se acumula en las vísceras y el abdomen.
- **Riñón:** la función de la hormona antidiurética se ve inhibida a causa de los corticoides, haciendo que se incremente la filtración glomerular, aumentando la excreción de agua en la orina.

- Eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal: suprimen el efecto de las hormonas FSH y LH, provocando irregularidades menstruales, inhibe la ovulación, y disminuye la formación de espermatozoides en los hombres.

(<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm>2013/06/20)

(www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

1.5.2. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Son el resultado de tratamientos largos a base de corticoides con dosis superiores a los que nuestro organismo necesita, los efectos más conocidos son:

- Antiinflamatorio: los corticoides son más potentes que los AINE, tienen efectos sobre los vasos sanguíneos y todos los elementos celulares que intervienen en cada una de las etapas de la inflamación, disminuyendo el edema.
- Inmunosupresor: los corticoides disminuyen el poder de migración de los neutrófilos desde la sangre hasta los tejidos, por la pérdida de capacidad de permeabilidad de los tejidos, la reducción de linfocitos T y la variación de la producción de citosinas e interleucinas.

(<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm>2013/06/20)

(www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

1.5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Las características que debemos tomar en cuenta al momento de elegir un medicamento y en especial los corticoides son las siguientes: potencia, duración de acción y actividad mineralocorticoide.

- a) La potencia no es una característica que determine el uso o no de un determinado corticoide, ya que la misma puede complementarse al momento de seleccionar la dosis de administración
- b) La duración de acción tiene más importancia.
- c) La acción mineralocorticoide se la debe evaluar de acuerdo al uso para el cual está destinado el corticoide así en caso de utilizarlo como antiinflamatorio o inmunosupresor, el corticoide debe tener baja actividad mineralocorticoide. (<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm>2013/06/20)

(www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

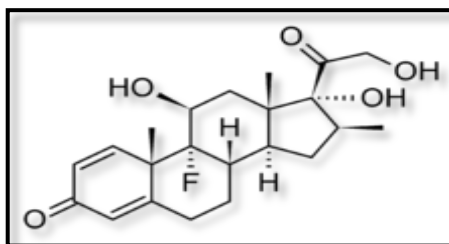
Tabla N° 2. TIPOS DE CORTICOIDES

| PRINCIPIO ACTIVO | ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE | SEMIVIDA BIOLÓGICA (H) | DOSIS DIARIA (mg) | DURACIÓN DE ACCIÓN | ACTIVIDAD MINERAL-CORTICOIDE |
|-------------------|---------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|------------------------------|
| Betametasona | 25-30 | 36-54 | 0,6-7,2 | Larga | Nula |
| Cortisona | 0,8 | 8-12 | 20-300 | Corta | Media |
| Deflazacort | 5-10 | 36-48 | 6-90 | Larga | Nula |
| Dexametasona | 25 | 36-54 | 0,75-9 | Larga | Nula |
| Fludrocortisona | 10 | 18-36 | 0,05-0,2 | Intermedia | Alta |
| Hidrocortisona | 1 | 8-12 | 20-240 | Corta | Media |
| Metilprednisolona | 5 | 18-36 | 4-48 | Intermedia | Nula |
| Parametasona | 10 | 36-54 | 2-24 | Larga | Nula |
| Prednisolona | 4 | 18-36 | 5-60 | Intermedia | Baja |
| Prednisona | 4 | 18-36 | 5-60 | Intermedia | Baja |
| Triamcinolona | 5 | 18-36 | 4-60 | Intermedia | Nula |

Fuente: CORTICOIDES. <http://www.elergonomista.com/farmacologia/an76.html>. 2010

1.5.4. BETAMETASONA

Figura N°1. ESTRUCTURA MOLECULAR DE BETAMETASONA



Fuente: <http://www.esacademic.com/dic.nsf/eswiki/169686>

La betametasona al igual que sus derivados como la betametasona sodio fosfato, acetato de betametasona, betametasona dipropionato, betametasona valerato, son corticoides sintéticos que tienen funciones inmunosupresoras, antiinflamatorios, antimicóticos, antialérgicos, los cuales en forma individual o conjugados poseen una acción eficiente y de acuerdo a la dosis administrada es prolongada o no. (<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm>2013/06/20)

(www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

1.5.4.1. Mecanismo de acción

La dosis farmacológica de la betametasona, reducen la inflamación la inhibir la salida de las hidrolasas acidas de los glóbulos blancos, evitando la acumulación de macrófagos en el lugar de a infección, por lo que se impide la adhesión leucocitaria a las paredes capilares, dando como resultado la disminución del edema. También la betametasona reduce la concentración de los componentes del complemento, suspendiendo la salida de histaminas,

cininas e impidiendo la formación del tejido fibroso. El efecto antiinflamatorio de los corticoides es el resultado de la inhibición de la fosfolipasa A2 y de otros mediadores del proceso de inflamación como leucotrienos y prostaglandinas. El efecto inmunosupresor que brindan los corticoides a que los mismos desestabilizan la fisiología del sistema linfático, haciendo que las concentraciones de inmunoglobulinas disminuyan su concentración así como los elementos del complemento, inhibiendo la migración de inmunocomplejos a través de las membranas capilares, disminuyendo el número de linfocitos y las reacciones entre antígeno – anticuerpo. (<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm2013/06/20>)

(www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

1.5.4.2. Farmacocinética

La betametasona debe ser administrada por medio de vía oral, a diferencia de la betametasona sodio fosfato que se administra mediante vía intravenosa, intramuscular, intrasínovial, intraarticular o intralesional. Las suspensiones de betametasona pueden ser administradas por vía intramuscular e intrasínovial en la zona de la lesión. Las presentaciones tópicas que contengan betametasona o sus derivados deben ser aplicados en la piel con una fina capa de producto y con un suave masaje, existen también otras presentaciones de productos farmacéuticos que contienen betametasona en los cuales se incluyen aerosoles, espumas, gotas, aerosoles, etc. (<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm2013/06/20>)

(www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

La betametasona al ser administrada por vía oral, cumplen su ciclo de liberación, absorción distribución y eliminación, de forma eficaz, y de forma rápida, alcanzando sus máximos niveles plasmáticos a las 1 – 2 horas después de su administración

El inicio y tiempo de acción de corticoide o una combinación de ellos en suspensión dependen de exclusivamente de la vía de administración y del tipo de irrigación sanguínea en la zona en la cual se realice una infiltración de ser caso. Cuando la betametasona se administra por vía tópica la absorción de la misma dependerá del estado de la piel de la zona afectada, por lo cual su absorción y actividad será más acelerada en la piel lacerada, en las zonas donde aumenta su absorción es en la piel de los párpados, genitales y cara.

(<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm2013/06/20>)

(www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

En la administración vía intravenosa o intramuscular, se distribuye de forma rápida en hígado, piel, riñones, intestinos, etc., los corticoides se unen débilmente a las proteínas plasmáticas, por lo que solo la parte de la molécula

que se encuentra unida a las proteínas plasmáticas es activa. Todos los corticosteroides, por tanto la betametasona y sus derivados, tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria y se eliminan a través de la leche materna. La betametasona tópica se metaboliza de forma local en la piel, a diferencia de la betametasona sistémica que se metaboliza en el hígado, dando como resultado metabolitos inactivos. La semi – vida biológica de la betametasona es de 35 a 54 horas. (<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm>2013/06/20) (www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf)

1.5.4.3. Cortipan Blispack

Cortipan Blispack es una suspensión inyectable elaborada por Ginsberg Ecuador S.A., en la planta de la ciudad de Quito, posee como principios activos Betametasona sodio fosfato y Betametasona Dipropionato. (Cortipan Blispack)

Cortipan Blispack está indicado para el tratamiento local y sistémico de los problemas agudos y crónicos que tienen una respuesta favorable a la terapia con corticosteroides: trastornos musculo – esqueléticos y de tejidos blandos, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedades del colágeno.

(Cortipan Blispack)

Es importante mencionar que la betametasona inyectable es un corticosteroide que se utiliza en aquellas situaciones donde se requiere un corticoide de acción rápida e intensa como en los estados alérgicos, en insuficiencia adrenal y en afecciones inflamatorias no infecciosas. La betametasona tiene un poderoso efecto antiinflamatorio, antirreumático y antialérgico. La betametasona presenta actividad elevada de tipo glucocorticosteroide y baja actividad mineralocorticoide. (Cortipan Blispack)

Antes de administrar Cortipan Blispack, tomar en cuenta las siguientes consideraciones:

- Hipersensibilidad a los componentes de la formula
- No administrar a pacientes con infecciones micóticas sistémicas

La dosificación de Cortipan será conforme al tipo de enfermedad del paciente y al criterio médico. Administración para efecto sistémico: el tratamiento empieza con 1 a 2 mL en la mayoría de las patologías, dosis que según sea necesario cada 3 a 4 semanas. La administración se hace por medio de inyección intramuscular glútea profunda. Administración para acción local: puede ir asociada con un anestésico como lidocaína al 1% o procaína clorhidrato al 1 o 2% y la mezcla se debe hacer en la jeringa, los anestésicos no deben contener parabenos, la dosis en trastornos articulares puede variar entre 0,25 mL hasta

1 y 2 mL. Administración intralesional: se sugiere una dosis de 0,2 mL/cm³ no excediendo de 1 mL semana, para estas aplicaciones al utilizar una aguja de insulina calibre número 26. (Cortipan Blispack)

Cortipan Blispack, en condición de uso normal, puede presentar efectos secundarios tales como retención de sodio, disminución del potasio, alcalosis hipocalcémica, ICC, disminución de la eliminación de agua. Decaimiento muscular, miopatía, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, ruptura de tendones. Úlcera péptica sangrante, pancreatitis, distensión abdominal, Atrofia cutánea, alteración de la cicatrización, urticaria, convulsiones, pseudotumor cerebral, dolores de cabeza. Demora en el crecimiento fetal, o en la niñez, falta de respuesta adrenocortical, disminución a la tolerancia a los carbohidratos. (Cortipan Blispack)

Cortipan blispack debe mantenerse en un lugar fuera del alcance de los niños, conservar en un lugar fresco y seco a temperatura no mayor a 30 °C.

1.5.4.4. **Betametasona sodio fosfato**

Figura N° 2. BETAMETASONA SODIO FOSFATO



Fuente: <http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm>. 2013

Antiinflamatorio esteroideo: minimiza y previene la respuesta del tejido al proceso de inflamación, minimizando los síntomas que resultan de la inflamación sin necesidad de tratar las causas específicas. La betametasona impide que los elementos que participan en la inflamación se depositen en el lugar de la inflamación, disminuyendo el edema. También impide la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosomales y la síntesis y/o liberación de diversos mediadores químicos de la inflamación. Si bien no se conoce por completo el mecanismo exacto, las acciones que pueden favorecer significativamente a estos efectos incluyen el bloqueo de acción del factor inhibidos de los

macrófagos (MIF), provocando la inhibición de la localización macrófaga.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>)

(http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html)

La betametasona disminuye la dilatación y permeabilidad de los tejidos afectados por la inflamación y disminuyen la adherencia de los leucocitos al endotelio capilar, dando como resultado la restricción del traslado de los leucocitos como de la formación de edema.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>)

(http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html)

Finalmente, eleva la síntesis de lipomodulina (macrocotina), inhibidor de la liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana que es mediada por la fosfolipasa A2, con la consiguiente inhibición de la síntesis de mediadores de la inflamación derivados de dicho ácido (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos).

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>)

(http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html)

La betametasona reduce la concentración de linfocitos T, monocitos y eosinófilos. Disminuye la unión entre inmunoglobulinas y receptores celulares e inhibe la formación y/o liberación de las interleucinas, por lo que disminuye la generación de los linfocitos T y reduce la importancia de la respuesta inmune primaria. Los corticoides minimizan la migración de los complejos inmunes por las membranas basales y bajando las concentraciones de los elementos del complemento y de las inmunoglobulinas.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>)

(http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html)

Otras acciones: los corticoides inducen el catabolismo acelerado las proteínas y estimula a las enzimas responsables del metabolismo de los aminoácidos. El tejido linfoide, conjuntivo, muscular y en la piel, reduce la síntesis e incrementa la degradación de las proteínas. La betametasona tiende a elevar la concentración de glucosa en sangre por la estimulación de las enzimas hepáticas que participan en la glucogénesis, acelerando el catabolismo de las proteínas y minimizando el uso de la glucosa periférica, lo que produce que la concentración de glucógeno hepático se eleve, dando como resultado una elevada concentración de glucosa en sangre y resistencia a la insulina.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>)

(http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html)

Estas acciones junto con una disminución de la matriz proteica del hueso, secundaria al incremento del catabolismo de las proteínas, inhibe el

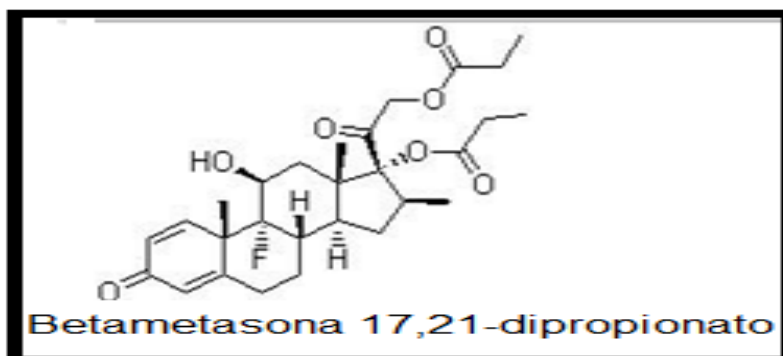
crecimiento y desarrollo de los huesos en niños y adolescentes, desarrollando osteoporosis a cualquier edad.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>)

(http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html)

1.5.4.5. *Betametasona dipropionato*

Figura N°3. BETAMETASONA DIPROPIONATO



Fuente:<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm> 2013

Es una sal de betametasona que presenta los mismos efectos generales de ésta, pero las propiedades físico – químicas del dipropionato de betametasona favorecen su penetración en la piel. Insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, fácilmente soluble en acetona y cloroformo.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>)

(http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html)

Es un corticoide con propiedades antiinflamatorias, antialérgicas, antimicóticas e inmunosupresivas. Su potencia antiinflamatoria es fuerte, combinada con propilenglicol su potencia pasa a ser muy fuerte.

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>)

(http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html)

Este tipo de corticoides están indicados para aliviar los síntomas de la inflamación y del prurito de aquellos trastornos agudos y crónicos

(<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>)

(http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html)

1.6. TOC (Carbono Orgánico Total)

Carbono Orgánico Total (COT o TOC) es el total de carbono que se encuentra formando parte de un compuesto orgánico, determinar la cantidad de TOC es

un parámetro de calidad del agua o el grado de limpieza de los equipos que participan en cada paso de la fabricación de productos farmacéuticos o no.

(Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

En la industria farmacéutica, la contaminación por materia orgánica en los sistemas de abastecimiento, no son el resultado solo de organismos vivos sino también de materiales de los sistemas de purificación de agua y de distribución. Se lo utiliza también como un indicador del nivel de endotoxinas, lo que revela crecimiento bacteriano y la formación de biofilm en el interior de las tuberías. Se presume una relación directamente proporcional entre las concentraciones de TOC y los niveles de endotoxinas y la cantidad de microbios.

(Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Mantener los niveles bajos de TOC, permite controlar de mejor manera la cantidad de endotoxinas y microbios, disminuyendo el riesgo de formación de biopelículas

Para garantizar que no existe contaminación cruzada después de la elaboración de varios productos farmacéuticos, se deben realizar exigentes procesos de limpieza.

Los niveles de TOC son un parámetro que sirve para comprobar que el método de limpieza es eficiente y así validar el método de forma exitosa, se lo utiliza especialmente en los métodos de limpieza in situ o clean in place (CIP).

(Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Valerse del método TOC como una de las pruebas de validación de un método limpieza permite determinar pequeñas concentraciones de contaminantes ya sea de detergentes, desinfectantes o principios activos.

Al momento de evaluar los resultados, si los mismos son menores que los límites establecidos previamente, no se ve la necesidad de identificar a que molécula pertenece el residuo, de no ser el caso es necesario utilizar un método específico como HPLC, UPLC, etc., o cualquier otro método analítico que permita determinar si la molécula en estudio pertenece al principio activo, excipiente, etc.

(Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Este método es ampliamente aplicable para cualquier tipo de residuo orgánico que en su estructura molecular contengan una concentración de carbono significativa, es muy útil para determinar moléculas de alto peso molecular o medio, estos residuos deben ser solubles en agua.

(Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Para análisis en los cuales se utilicen determinadores de TOC, es importante que los compuestos a utilizar sean solubles en agua

Los resultados que obtienen de los estudios de TOC deben ser comparados con una muestra blanco, el cual es un vial con agua tipo reactivo en la cual se sumerge el hisopo limpio utilizado para el muestreo. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

1.6.1. TOC FUSION

El TOC fusión es uno de los instrumentos más modernos, el cual ha sido diseñado para detectar la concentración carbono orgánico en el agua y otros materiales.

TOC es un método de valoración de carbono orgánico total muy popular en las pruebas de calidad del agua, utilizando muchos métodos de análisis oficiales en la actualidad. Las diferentes farmacopeas como la de Estados Unidos (USP), Europea (EP) y la Japonesa (JP), admiten que el método TOC es una prueba ineludible para el agua purificada y agua para inyección (WFI) cumpliendo los parámetros establecidos. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

TOC es muy empleado en la industria farmacéutica como método de análisis en procesos de validación de limpieza, en especial en la limpieza automática in situ (CIP)

El análisis TOC es una alternativa rápida, para la detección precisa de las muestras de CIP.

Algunas ventajas de TOC fusion se mencionan a continuación:

- Alta sensibilidad
- Alta recuperación de principios activos de las muestras analizadas
- Alto rendimiento, sin interferencias
- Excelente linealidad
- Precisión
- Solo el método de TOC se necesita para todos los análisis del proceso de validación de limpieza.
- El método TOC es más fácil de implementar y validar que los métodos cromatográficas

(Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

La falta de selectividad es una desventaja del TOC fusion, por lo que no especifica si el TOC proviene de las moléculas o detergentes.

Análisis de TOC permite desarrollar un método que permite identificar pequeñas concentraciones de carbono orgánico de los compuestos existentes

en una muestra, ya sean estos principios activos, detergentes o desinfectantes, por medio de muestreos directo o indirecto de superficies. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

1.6.2. DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO Y SUS PARTES

TOC fusión es un equipo que fue construido para identificar, con precisión los niveles de carbono hasta el nivel de ppt. Se utiliza un reactor de oxidación UV, y un detector NDIR presurizado, que permite un grado de sensibilidad elevado, que antes no se podía alcanzar. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

El determinador de TOC fusión está compuesto por:

Fotografía N°1. EQUIPO TOC FUSIÓN



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

- **Automuestreador**

El TOC Fusion, posee un inyector automático de muestras el cual esta adherido a un brazo y a un carrusel en cual posee varios porta viales numerados, lo que permite al sistema identificar la posición de cada una de las muestras.

Utiliza un auto-enjuague tanto con la muestra y/o agua de enjuague a través de un built-in de la estación de enjuague. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Fotografía N°2. AUTOSAMPLER DEL EQUIPO TOC



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

- **Banner display**

El banner display indica el estado de operación del equipo, con el siguiente código de colores:

Fotografía N°3: BANNER DISPLAY EQUIPO TOC



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

Tabla N° 3. CÓDIGO DE COLORES DEL BANNER DISPLAY EQUIPO TOCfusion

| Color | Modo |
|--------------|------------------------------|
| Blanco | Modo reinicio |
| Purpura | El equipo no está conectado |
| Amarillo | Modo de espera |
| Azul | Equipo listo para utilizar |
| Verde | Activado/Programación activa |
| Rojo | Error de operación |

Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

- **Válvula de siete vías del equipo TOCfusion**

Esta válvula dirige la muestra a cada uno de los compartimentos donde se realizaran diferentes tratamientos a las muestras para determinar el carbono orgánico de las mismas, para asegurar que no existan fugas de muestra

durante el proceso tienen cada puerto posee una arandela de válvulas antes de la inserción de la tubería de conexión apropiada (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Fotografía N°4. VÁLVULA DE SIETE VÍAS EQUIPO TOCfusion



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

- **Eliminador de Carbono inorgánico**

Es un tubo en forma de U en cual ingresa la muestra y se burbujea la misma con nitrógeno eliminando así el carbono inorgánico. Además la fusión se encarga de:

- Purgar la muestra de IC (Carbono Inorgánico) y POC (Carbono Orgánico Purgable)
- Preparar la muestra para el análisis de TOC

Después de la adición de ácido, el gas portador fluye a través del burbujeador para la eliminación del IC de la muestra. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Fotografía N°5: ELIMINADOR DE CARBONO INORGÁNICO



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

- **Reactor UV**

Es un conector de vidrio que posee una lámpara UV, la cual con el ingreso del persulfato, oxida el carbón que se encuentra enlazado a la muestra de interés.

El depurador de halógenos está compuesto por un cilindro de vidrio y una fuente de luz UV. La fusión lleva a la muestra y al reactivo persulfato al interior del reactor de UV. El reactivo de persulfato, combinado con la luz UV oxida el carbono de la muestra. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Fotografía N°6. REACTOR UV



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

- **Eliminador de halógenos**

Es un tubo de vidrio Pyrex, que tiene forma de U el cual en su interior posee gránulos de estaño y cobre que elimina los halógenos contenidos en el CO₂, antes de que la muestra ingrese en el detector, evitando daños futuros.

El detector, que mide el CO₂, puede ser dañado por halógenos. Evitar errores en los análisis es de vital importancia, especialmente eliminar el cloro y otros halógenos del dióxido de carbono antes de que la muestra entre en el detector.

(Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Fotografía N° 7. ELIMINADOR DE HALÓGENOS



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

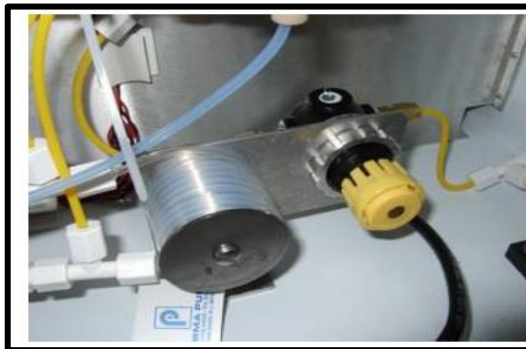
- **Sistema de control de humedad (SCH)**

El detector, que mide el dióxido de carbono, se ve afectado por el vapor de agua existente en las muestras, por lo que la fusión se ha diseñado para eliminar la humedad. El SCH de fusión está compuesto por:

- Trampa de niebla
- Secado de premiación

Después de la oxidación de la muestra, el gas portador barre CO_2 y vapor de agua fuera del reactor de UV a la trampa de niebla. Durante la transferencia, en algunos casos se produce condensación en el tubo, una vez que en la trampa de niebla la mayor parte del condensado se retira los ases después viajan al secador de permeación, que elimina el resto de la humedad del gas de la muestra. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Fotografía N°8. SECADOR DE PERMEACIÓN



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

Fotografía N° 9. TRAMPA DE NIEBLA



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

- **Sensor de infrarrojo no dispersivo (NDIR)**

Después de la fusión se oxida la muestra, se hace circular en el detector y se presuriza para asegurar que toda la muestra está presente. El detector NDIR luego mide la concentración de dióxido de carbono. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

El detector NDIR de la fusión se basa en la tecnología de detección. Tiene tres componentes esenciales: una fuente de luz, un interferómetro Fabry – Perot (FPI), y un detector infrarrojo. La luz pulsada electrónicamente de la lámpara de incandescencia en miniatura se refleja y se vuelve a centrar de nuevo a un detector de infrarrojos. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

El FPI es un chip de silicio micro – mecanizado que contiene dos espejos paralelos. Los dos espejos paralelos cambian la distancia cuando se aplica un voltaje sobre el chip, permitiendo que ciertas longitudes de onda de la luz pase a través del detector de infrarrojos. El FPI está diseñado para dejar pasar la luz en la longitud de onda de absorción de CO_2 ($4.26\mu\text{m}$) y una longitud de onda cercana, no absorbente. (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

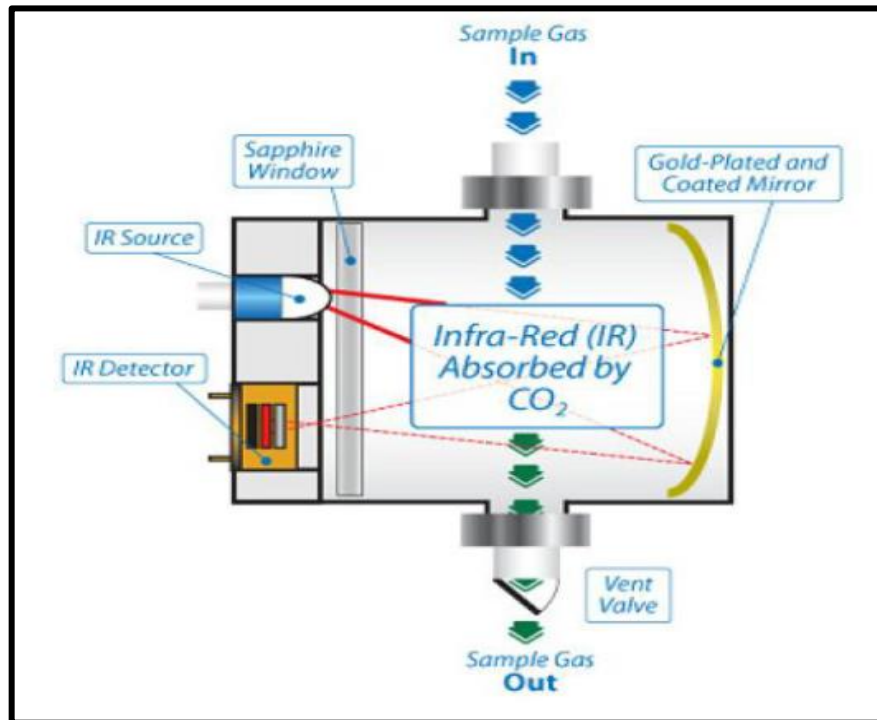
En la longitud de onda de absorción de CO_2 la intensidad de luz detectada se reduce en proporción a la concentración de CO_2 en el trayecto óptico. La intensidad de la luz medida en la longitud de onda no absorbente sirve de base para la comparación. El grado de absorción de la luz en el gas indicado por la relación de estas dos señales, es proporcional a la concentración del gas.

(Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

El dióxido de carbono muestra un único espectro de adsorción cuando la energía infrarroja pasa a través de ella, permitiendo que el NDIR pueda distinguirlo de otros gases. Regularmente la medición de absorción de CO_2 y la

gama de referencia, el FPI puede compensar automáticamente cuando hay cambio en la intensidad de la fuente de luz conjuntamente con pérdida de la reflectividad de la celda de muestreo óptico debido a la contaminación. Esto significa que el detector NDRI se puede pasar años sin necesidad de recalibración (Castellanos V.2012)(Ginsberg S.A)

Figura N° 4. DIAGRAMA DEL DETECTOR NDIR



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A

1.7. REACTOR

Un reactor es un equipo capaz de llevar a cabo una reacción química en su interior.

En el interior del reactor se produce un cambio debido a una reacción química, los cuales son fabricados para tener un mejor rendimiento durante una reacción química conservando las características físico químicas de la reacción como pH, tiempo de reacción, temperatura etc. (<http://T2cromatograf.pdf>)

Las funciones principales de un reactor químico son:

- Asegurar que todos los reactantes estén en contacto permanente durante la reacción que existe dentro del tanque, para obtener el producto deseado.
- Proporcionar el tiempo suficiente de contacto entre las sustancias y el catalizador, para obtener la extensión deseada de la reacción.

- Obtener las condiciones deseadas de presión, temperatura, etc., para que la reacción en su interior se de en el grado y velocidad esperada, para obtener los resultados deseados.

En términos generales un reactor busca mantener las condiciones (pH, temperatura, presión, concentración de oxígeno, etc.) de la reacción para obtener mejores reduciendo el tiempo de producción. (<http://T2cromatograf.pdf>)

Existen varios tipos de reactores químicos, y cada uno es diseñado para satisfacer las necesidades de una reacción en particular, entre los tipos de reactores utilizados generalmente en la industria podemos describirlos a continuación:

- Reactor continuo: es en el cual no puede entrar ni salir material durante la reacción química, en este tipo de reactor todos los materiales se introducen cuando el procesos de mezcla empieza, inicialmente se deben establecer las condiciones de operación como la presión, temperatura y el tiempo de reacción requeridos, posteriormente se descargan los productos de la reacción y los reactantes no se transformaron en la reacción. También se lo conocido como reactor tipo Batch. (<http://T2cromatograf.pdf>)
- Reactor semi-continuo: en este tipo de reactor la carga de materiales de reacción se realizan al inicio del proceso, pero también se puede incorporar más material y retirar productos a medida que tiene lugar la reacción química.
- Reactor tubular: es un reactor de operación continua, los cuales brindan un movimiento constante y en una solo dirección a uno o todos los reactivos que participan en la reacción, una de sus características es que tienen forma tubular y los componentes de la reaccionan entran por un extremo y los productos salen por otro.
- Tanque de agitación continua: este reactor consiste en un tanque donde hay un flujo continuo de material reaccionante (<http://T2cromatograf.pdf>)

1.8. Análisis HPLC (CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA EFICIENCIA)

La cromatografía engloba a un conjunto de técnicas de análisis basadas en la separación de componentes de una mezcla y su posterior detección. Las técnicas cromatográficas son muy variadas, pero en todas ellas hay una fase móvil que consiste en un fluido (gas, liquido, o fluido supercrítico) que arrastra a

la muestra con un flujo constante de presión proporcionado por una bomba hasta llegar al punto donde es introducida la muestra. (Aguirre, L. et. Al.2001) (Castellanos V.2012) (Gennard. A.2005)

Siguiendo el flujo de presión la lleva a una columna donde se encuentra la fase estacionaria que se trata de un sólido o un líquido fijado en un sólido. Los componentes de la mezcla interaccionan de distinta forma con fase estacionaria y con la fase móvil, de este modo, los componentes atraviesan la fase estacionaria a distintas velocidades y se van separando. Después de haber pasado los componentes por la fase estacionaria y haberse separado, pasan por un detector que genera una señal que puede depender de la concentración y del tipo del compuesto.

El papel esencial de las bombas es impulsar a la fase móvil con presión y flujo constante, las columnas que se utilizan normalmente son de acero inoxidable por fuera y rellenas de sílica a la cual pueden estar enlazadas cadenas carbonadas que hacen que la columna tenga un mejor rendimiento y los detectores su papel fundamentalmente es de indicar el momento de aparición de los diferentes componentes que constituyen la muestra, calificarlo cuantitativamente como cualitativamente. (Aguirre, L. et. Al.2001) (Castellanos V.2012) (Gennard. A.2005) (Salazar. R.2001) (Sierra N., Nelson I., Bustos C)

Hoy en día el objetivo de la cromatografía es separar el mayor número de compuestos posibles en el mínimo tiempo posible.

1.8.1. Instrumentación

Es conocido que para efectuar una cromatografía líquida de alta eficiencia fundamentalmente se necesitan de fases móviles, una columna cromatográfica y muestras para analizar, pero la cromatografía moderna al utilizar partículas de diámetro muy pequeño en su fase estacionaria, requiere de dispositivos que en conjunto constituyen el cromatógrafo.

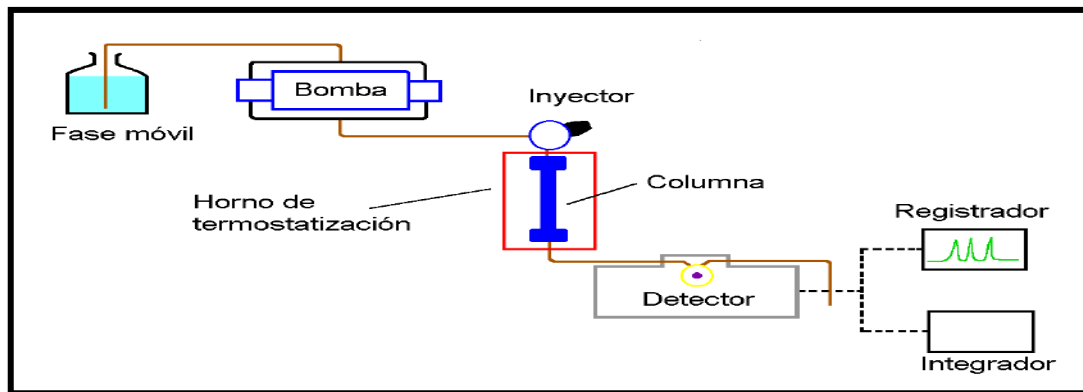
Un equipo de cromatografía líquida tiene los siguientes componentes:

- Dispositivos de suministros de eluyentes (bomba y dispositivos de mezclado de solventes).
- Inyector
- Conducciones y conexiones
- Detector y registrador
- Columna cromatográfica
- Hornos termostatizados para las columnas

- Sistema de tratamiento de datos.

(Aguirre, L. et. Al.2001) (Castellanos V.2012) (Gennard. A.2005) (Salazar. R.2001) (Sierra N., Nelson I., Bustos C)
(<http://T2cromatograf.pdf>) (<http://Waters1Parametros2009.pdf>)

Figura N°5. ESQUEMA DE UN CROMATÓGRAFO



Fuente: cromatografía_liquida_de_alta_eficiencia.pdf

1.8.2. Sistema de suministro de fase móvil

- La bomba

El objetivo de la bomba es proveer de un flujo constante de fases móviles a través de la columna cromatográfica y de las líneas de conducción que conectan desde la bomba hasta el detector.

El flujo puede variar por obstrucción de una de las múltiples líneas de conducción que componen el equipo, o por obstrucción de la columna cromatográfica

Un sistema de bombeo debe cumplir con las siguientes especificaciones:

- Ser elaborado con materiales que no reaccionen con la fase móvil.
- Trabajar a presiones elevadas
- Brindar un flujo sin pulsaciones, las cuales, pueden provocar reducción de la sensibilidad del equipo, no afectan directamente la separación cromatográfica, pero pueden influir en el ruido que es detectado por el detector y así disminuir la sensibilidad del equipo.
- Proveer flujos idóneos para cada tipo columna cromatográfica. Actualmente se utilizan flujos que van desde los 10 μl / min hasta los 10 ml/min

- El flujo suministrado tiene que ser constante a lo largo del tiempo que dure la corrida cromatográfica, ya que influye en la reproducibilidad de los tiempos de retención.

(<http://T2cromatograf.pdf>) (<http://Waters1Parametros2009.pdf>)

1.8.3. Sistema de mezcla de fase móvil

En cromatografía líquida, se puede trabajar en dos modalidades: isocrático, cuando las fases móviles mantienen la misma concentración durante toda la corrida cromatográfica y en gradiente cuando a medida avanza la corrida cromatográfica la concentración de las fases móviles va cambiando, esta es aplicable en casos de determinación de varios principios activos durante la misma corrida cromatográfica (<http://T2cromatograf.pdf>) (<http://Waters1Parametros2009.pdf>)

1.8.4. Sistemas de inyección

La inyección de la muestra en el HPLC, es muy importante, ya que si este sistema falla existirá ensanchamiento de la banda cromatográfica de cada uno de los picos, por lo que la eficacia del sistema cromatográfico disminuye y no proporciona resultados confiables.

Un inyector debe cumplir con las siguientes especificaciones:

- Ser de fácil uso
- Obtener resultados reproducibles, tanto en la cantidad de muestra inyectada como en el ensanchamiento que origina en la banda cromatográfica.
- Trabajar con presiones elevadas

(<http://T2cromatograf.pdf>) (<http://Waters1Parametros2009.pdf>)

1.8.5. Conducciones y conexiones

Es bien conocido, que la presencia de volúmenes muertos es un problema en cromatografía líquida de alta eficiencia, ya que pueden disminuir la eficacia del sistema, influenciar en la capacidad de separación y por ende que los resultados obtenidos no sean los deseados.

Por estas razones, todas las líneas de conducciones y conexiones entre el inyector, la columna y el detector deben tener un cuidado especial.

(<http://T2cromatograf.pdf>) (<http://Waters1Parametros2009.pdf>)

1.8.6. Detectores

Un detector en cromatografía líquida de alta eficiencia es un instrumento que nos permite identificar y cuantificar, cuando sale de la columna cromatográfica, una propiedad física del eluyente, que depende de las características químicas que este posea.

Un detector para HPLC debe cumplir con lo siguiente:

- Características que no afectan a la eficacia de la separación
- Respuesta: señal que proporciona el detector cuando existe una variación de las propiedades físicas del sistema. Esta propiedad debe ser proporcional a la variación de masa del soluto que sale de la columna o a su concentración.
- Ruido: es cualquier irregularidad de la señal que es generada por el detector y que no es resultado de la salida de un soluto de la columna. El ruido de fondo del detector, está constituido por dos tipos de ruido: ruido de corto alcance (perturbaciones de una frecuencia mayor que la inversa del ancho del pico del soluto) y ruido de largo alcance (perturbaciones con una frecuencia del mismo orden que la inversa del ancho del pico del soluto).
- Deriva: es la perturbación de la señal base a lo largo del tiempo, que origina una variación lenta y progresiva de la línea de base.
- Sensibilidad: es la capacidad que posee el sistema cromatográfico para detectar una mínima concentración de soluto. Este parámetro es dependiente del ruido del detector.
- Rango dinámico: es el rango de concentraciones de soluto entre las cuales el detector proporciona una señal la cual es proporcional a la concentración del soluto cuando el mismo sale de la columna cromatográfica. El valor mínimo que se detecte determina la sensibilidad del sistema cromatográfico y el valor máximo determina la concentración a la cual la respuesta del detector es constante. (<http://T2cromatograf.pdf>) (<http://Waters1Parametros2009.pdf>)

1.8.7. La columna

Es el elemento más importante de un equipo HPLC, en esta se da la separación cromatográfica, por lo que es de vital importancia al momento de elegir una columna, saber qué tipo de fase móvil va a ser utilizada, el tipo de compuesto a analizar, ya que una mala elección puede proporcionar resultados errados, además de producir daño a una columna cromatográfica que bien se puede utilizar con otro tipo de molécula.

Las partes de que se compone una columna de cromatografía líquida se muestran en la figura N°6. Las columnas que se usan generalmente en un sistema HPLC son las de relleno, las cuales son cilíndricas, con un relleno de sílica gel la misma que tiene unida en sí cadenas de carbonos de 8 a 18 carbonos, de ahí que se las nombra como C8 o C18, con un diámetro de 5µm, y longitudes de 15, 10, 25 mm.

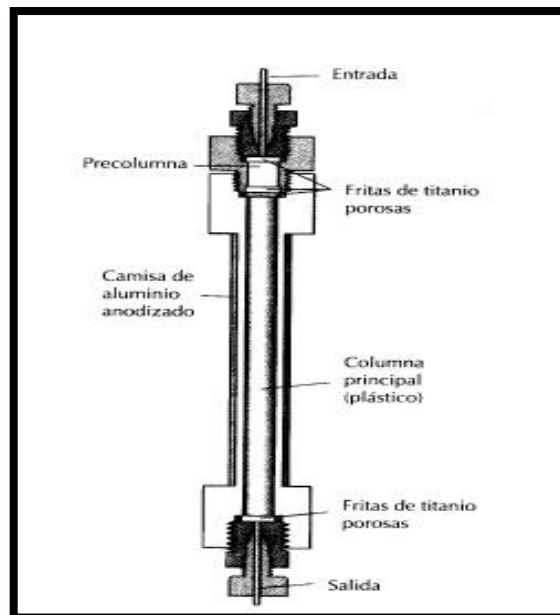
Este tipo de columnas permite reducir el consumo de disolventes, y permite separar mayor número de compuestos en cortos intervalos de tiempo y pueden trabajar a condiciones de pH ácido.

Las características de la columna que influyen sobre su capacidad de separación son:

- Diámetro interno
- Longitud
- Rellenos
- Tamaño de partícula del relleno

(<http://T2cromatograf.pdf>) (<http://Waters1Parametros2009.pdf>)

Figura N° 6. COMPONENTES DE UNA COLUMNA CROMATOGRÁFICA



Fuente: http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html

1.8.8. Registrador integrador

Después de que se produce la separación en la columna cromatográfica y los componentes que se han separado pasan por el detector, estos proporcionan

una señal eléctrica la misma que es proporcional a la concentración de los analitos detectados; esta señal es enviada al registrador que a su vez da un cromatograma de intensidad en función del tiempo.

El integrador calcula el área de cada pico, la cual se puede relacionar con la concentración del componente si se tiene una curva patrón; sino se cuenta con ella, solo sería cualitativa (Aguirre, L. et. Al.2001) (Contreras J.2005) (Gennard. A.2005) (Salazar. R.2001)

1.8.9. Parámetros cromatográficos

El objetivo de la cromatografía hoy en día es separar el mayor número de compuestos posibles en el mínimo tiempo. En cromatografía líquida, se debe tomar en cuenta los siguientes parámetros

- Tiempo de retención (t_r)

Es el tiempo que transcurre desde que realizamos la inyección hasta que eluye cada pico en el cromatograma, se encuentra en función del compuesto, de la fase móvil y el flujo.

- Factor de capacidad (k)

Es una medida de la retención de los compuestos, se encuentran en función de la química de la columna y de la polaridad de la fase móvil.

- Selectividad (α)

Es una medida de la separación de dos compuestos adyacentes, está en función de la química de la columna y de la fase móvil. No tiene en cuenta el posible solapamiento de las bandas cromatográficas, solo la separación de sus máximos.

- Eficacia o números de platos teóricos

Es una medida del ensanchamiento de la banda cromatográfica a lo largo de la columna y en sistema cromatográfico.

Se expresa como una cantidad adimensional, nos indica las veces que el soluto se distribuye entre la fase móvil y estacionaria durante su paso por la columna cromatográfica.

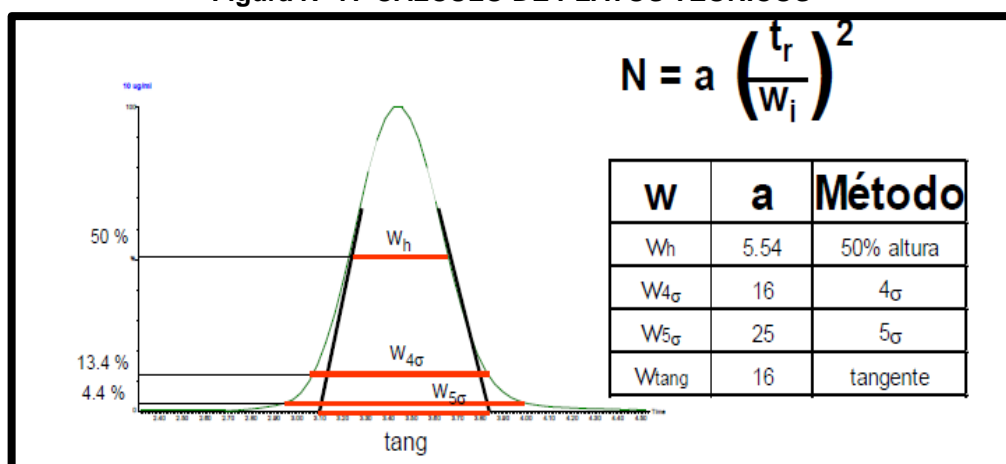
El ensanchamiento de banda puede ser descrito como la suma de tres factores:

- Difusión de Eddy (difusión aparente)
- Difusión longitudinal (difusión molecular)
- Resistencia a la transferencia de masa
 - En la fase móvil
 - En la fase estacionaria

(Sierra N., Nelson I, Bustos C) (<http://Capitulo2.pdf>) (http://cromatografía_liquida_de_alta_eficiencia.pdf)
 (<http://T2cromatograf.pdf>) (<http://Waters1Parametros2009.pdf>2013/10/03)

Cálculo de los platos teóricos:

Figura N° 7. CALCULO DE PLATOS TEÓRICOS

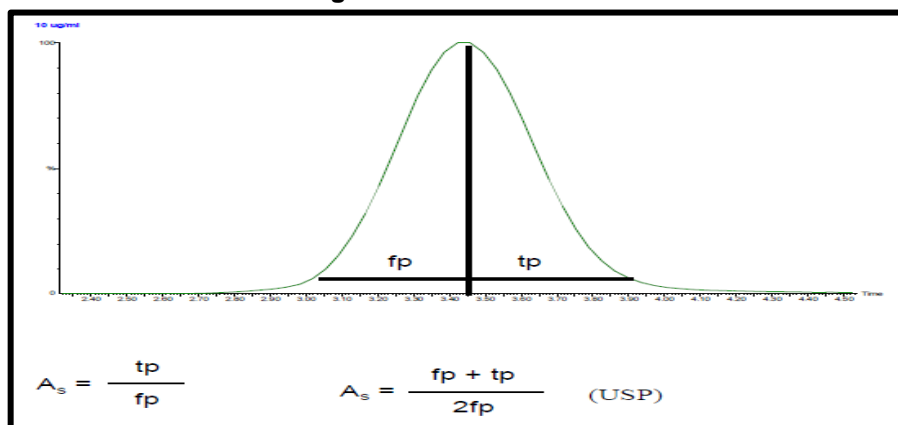


Fuente: Parámetros cromatográficos. Waters, 1Parametros2009.pdf

- Asimetría

Es otra medida de la calidad de las columnas, la asimetría es un factor no deseable ya que afecta a la calidad de la integración, especialmente cuando la relación señal ruido es baja (<http://T2cromatograf.pdf>) (<http://Waters1Parametros2009.pdf>2013/10/03)

Figura N°8. ASIMETRÍA.



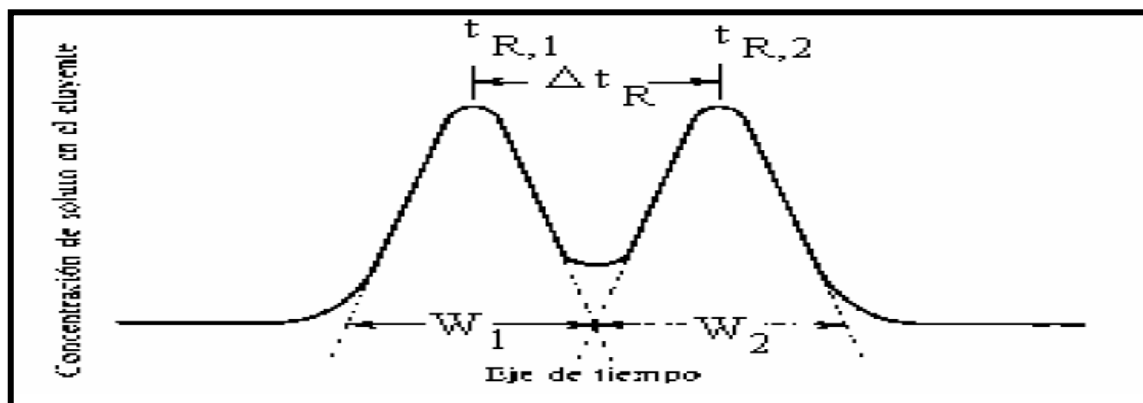
Fuente: Parámetros cromatográficos. Waters, 1Parametros2009.pdf

- Resolución

La resolución es el cumplimiento de la selectividad, eficacia y retención. La misma se calcula de la siguiente manera:

$$R_s = \frac{1}{4} ((\alpha - 1)/\alpha) * \sqrt{N} * (K'/K' + 1)\}$$

Figura N° 9. DEFINICION DE LA RESOLUCION.



Fuente: <http://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/8246/7/T2cromagraf.pdf>

Si la resolución no es la apropiada, la resolución de picos adyacentes se mejora con el incremento de la separación entre los picos o minimizando el ancho de los picos individuales. Lograr este objetivo requiere la intervención de la selectividad de la columna si los picos se alejan más y de la eficiencia cuando se intenta disminuir el ancho del pico, mejorar la selectividad implica alterar la termodinámica del sistema cromatográfico, y mejorar la cinética del sistema eleva la eficiencia de la separación

(<http://Capitulo2.pdf>)(http://cromatografía_liquida_de_alta_eficiencia.pdf)(<http://T2cromatograf.pdf>)(<http://Waters1Parametros2009.pdf>2013/10/03)

CAPITULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

Es este capítulo se describe el proceso experimental empleado como base de trabajo para ejecutar la validación del método de limpieza y trazas de corticoides después de la elaboración del producto CORTIPAN (Betametasona sodio fosfato + Betametasona dipropionato) en el reactor OLSA PCBF50.

En el cual se abordaran los siguientes temas:

- Diseño experimental
- Protocolo
- Técnicas para validación de limpieza

2.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

2.1.1. Características del diseño experimental

LUGAR: Industria Farmacéutica GINSBERG ECUADOR S.A.

CANTÓN: Quito

PROVINCIA: Pichincha

2.1.2. Factores del estudio

POBLACIÓN

- Para la validación del método de limpieza del reactor OLSA se tomó como población las muestras tomadas del Reactor OLSA PCBF50 después del lavado del mismo al finalizar la producción de Cortipan (Betametasona sodio fosfato + Betametasona dipropionato).
- En la validación del método de valoración de principios activos del producto Cortipan se utilizó muestras de tres lotes seguidos.

MUESTRA

- En la validación del método de limpieza del reactor OLSA las muestras que se tomaron para el estudio, fueron obtenidas mediante el hisopado de la

superficie de los puntos de muestreo del reactor OLSA PCBF50 y del REACTOR OLSA2 posterior a su limpieza

- Las muestras para la valoración de los principios activos del producto Cortipan fueron producto terminado de tres lotes consecutivos

2.1.3. Manejo específico del experimento

2.1.3.1. Lugar y pruebas de ensayo

- Laboratorio farmacéutico GINSBERG ECUADOR S.A. QUITO – ECUADOR

Las pruebas a realizarse del Reactor OLSA PCBF50:

- Toma de muestras mediante hisopado de las superficies de los puntos de muestreo de reactor OLSA PCBF50
- Análisis de las muestras tomadas mediante TOC
- Tratamiento estadístico de los datos obtenidos

Las pruebas a realizarse del producto terminado son:

- Especificidad, linealidad, rango, límite de cuantificación y detección, reproducibilidad, repetibilidad, las mismas que serán analizadas por HPLC
- Tratamiento estadístico de los datos obtenidos

2.2. PROTOCOLO DE VALIDACION PARA REACTOR OLSA PCBF 50

2.2.1. Título: PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA DE REACTOR OLSA

2.2.2. Objetivo:

- Estandarizar y establecer el procedimiento de limpieza del Reactor marca OLSA del área de estériles de Ginsberg Ecuador S.A planta Quito, luego de una producción de productos estériles.

- Describir detalladamente los pasos a seguir para recopilar evidencia documental, a fin de asegurar que los procedimientos de limpieza remueven residuos de productos, de esta manera garantizar la limpieza de los equipos de producción.

2.2.3. Alcance:

Este procedimiento se aplica al reactor OLSA, todos sus aditamentos de operación y accesorios; del área de estériles de Ginsberg Ecuador S.A planta Quito.

2.2.4. Roles y responsabilidades

| Roles | Responsabilidades |
|-------------------------------------|--|
| Grupos /Equipo de Validación | <ol style="list-style-type: none"> 1. Escribir el protocolo de validación. Parámetros específicos de proceso y criterios de aceptación de análisis de acuerdo al registro o especificaciones del producto aprobado, documentación de producción y/o archivo regulatorio. 2. Asegurar que todos los análisis de producto terminado y de producto en proceso descritos en el archivo regulatorio, están incluidos en el estudio de validación. 3. Verificar la calibración y estado de mantenimiento de equipo critico previo al inicio de la validación 4. Verificar que las Calificaciones de equipos y áreas estén vigentes |
| Grupo de Mantenimiento | <ol style="list-style-type: none"> 1. Calibrar y calificar procesos, equipos y sistemas. Un programa de mantenimiento preventivo debe cubrir los equipos a ser usados en el programa de validación 2. Notificar al grupo/equipo de Validación, de cualquier reparación, cambio, alteración, reparación mayor, renovación o revisión hecha al equipo, proceso o sistema. Esto debe ser cubierto por el programa de control de cambio. |
| Departamento de | <ol style="list-style-type: none"> 1. Escribir los procedimientos e instructivos de trabajo necesarios para conducir el proceso y asegurar que estos son aprobados. 2. Conducir el entrenamiento de operadores de |

| | |
|---|--|
| Producción | <p>producción en equipo nuevo o procesos, y documentar este entrenamiento</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Verificar que el documento de manufactura aprobado y en vigencia está siendo usado 4. Revisar y aprobar el protocolo de validación, si es requerido por el equipo de validación |
| Planificación de Producción | <ol style="list-style-type: none"> 1. Programar las actividades de validación en coordinación con los departamentos apropiados 2. Verificar que la orden de manufactura aprobada más actual, está siendo usada. |
| Laboratorio de Control de Calidad | <ol style="list-style-type: none"> 1. Asegurar que la calificación del Laboratorio para productos y metodología de pruebas hayan sido certificadas previa la validación 2. Asegurar que la calificación del equipo de Laboratorio haya sido completado previo a la validación 3. Asegurar que los métodos analíticos cumplan con los estándares de precisión y fiabilidad mediante validación o verificación |
| Control y Aseguramiento de Calidad | <ol style="list-style-type: none"> 1. Aprobar toda la documentación de manufactura, protocolo de validación, y reportes de validación. 2. Investigar eventos inesperados que ocurran durante el estudio de la validación 3. Evaluar y aprobar reportes de investigación de discrepancia durante el estudio de validación 4. Determinar la disposición de lotes excluidos del estudio de validación 5. Determinar la necesidad de incluir en el programa de estudio de estabilidad lotes que se encuentran en validación |

2.2.5. Requerimientos

Requisitos de Pre-Validación

Programa de Soporte

Programas de Apoyo de Mantenimiento Preventivo, Calibración, Entrenamiento, Calificación de Equipos, Control de Cambio deben ser efectivos

para que la validación de limpieza sea considerada aceptable. Debe existir documentación apropiada como apoyo a estas tareas

El diseño de estudio, tipo de muestreo y requerimientos de validación especificados en el protocolo deben ser adecuados para cada producto, y debe cumplir las actuales expectativas regulatorias para la validación de proceso.


Los resultados de análisis deberían cumplir todos los criterios de aceptación definidos en este protocolo.

Desviaciones de procedimientos y discrepancias de análisis deben ser investigadas, documentadas y evaluadas por Control de Calidad de acuerdo a los procedimientos existentes.

2.2.6. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS Y DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

En la Tabla 4. Se detalla las descripciones técnicas del Reactor OLSA, el cual se encuentra en el área estéril de la planta de Quito.

Tabla N°4. REACTOR OLSA PCBF 50 lt

| | | |
|-------------------|---------------------------|--|
| Nombre | Reactor OLSA |  |
| Modelo | PCBF 50 lt | |
| Diseño | CLO222/A | |
| Nro. Serie | 5076 | |
| Voltaje | 220 Vac – 15 ^a | |
| Presión de salida | 1 Bar/min | |
| Frecuencia | 50 Hz | |

Fuente: Ginsberg Ecuador S.A

2.2.7. Procedimiento de limpieza

Los lineamientos generales de limpieza se ejecutan conforme se indica en el procedimiento operativo estándar de PLAN DE LIMPIEZA Y DESINFECCION GE-11-004.5.

Sin embargo, con la finalidad de confirmar que la limpieza de los equipos se ejecuten correctamente y considerando que cada máquina debe tener consideraciones adicionales en el momento de realizar la limpieza debido a la complejidad de cada equipo, en el presente documento se describe el procedimiento de limpieza para el reactor OLSA que posee el área estéril.

Reactivos y Materiales de Limpieza

- Agua purificada
- Solución de detergente: Extran al 1%
- Agua destilada
- Alcohol isopropílico al 70%
- Etiquetas de equipo limpio

Procedimiento de Limpieza del Reactor OLSA

Este equipo posee el sistema CIP (clean in place) como equipo adicional donde el propio sistema tiene la capacidad de efectuar un proceso de limpieza por sí solo, ingresando las condiciones en el LED de control.

El proceso de limpieza se realiza en dos pasos, primero es la limpieza del sistema CIP que consiste en llenar su capacidad de 200 litros con agua, luego ingresar detergente en una cantidad suficiente para su limpieza, luego se drena y se vuelve a llenarlo con otros 200 litros de agua para la posterior limpieza del reactor.

El segundo paso es la limpieza del reactor, para esto se programa el proceso además permite determinar los ciclos necesarios para asegurar la limpieza del equipo

La concentración del detergente que debe usarse es al 1%

Un ciclo contiene los siguientes parámetros:

- Tiempo de prelavado: 1 minuto
- Cantidad de agua: 40 Kg
- Tiempo de ingreso de detergente: 20 segundos
- Tiempo de circulación: 5 minutos
- Drenaje de lavado: 5 minutos con 30 segundos
- Tiempo de enjuague: 5 minutos
- Tiempo de medición de conductividad: 30 segundos
- Tiempo de drenaje de enjuague: 6 minutos

Se realizan cinco ciclos de limpieza después de la elaboración del Cortipan.

Luego de este proceso es recomendable llenar el reactor con 50 litros de agua destilada para asegurar que el equipo esté en condiciones de trabajo.

La limpieza exterior del equipo se realiza con paños que no desprendan pelusa y remojados en alcohol isopropílico al 70%

Se coloca la tarjeta de equipo limpio.

2.2.8. Descripción del procedimiento de análisis del hisopado del reactor OLSA

Descripción del método y desarrollo de las pruebas

- Materiales
 - Equipo de determinación de carbono orgánico total
 - Equipo de protección personal
 - Viales prelavados libres de carbono para uso de TOC
 - Agua tipo reactivo con baja conductividad no mayor a 3 μ S y con bajo nivel de carbono orgánico total < 0,100 ppmC
 - Etiquetas de identificación de muestreo
- Establecer para cada reactor OLSA1 y OLSA2 los puntos críticos de limpieza, considerando la dificultad de acceso, la dificultad de limpieza, la complejidad de ensamblaje de los equipos.
- Se tomara un mínimo de dos muestreos de cada equipo dependiendo del nivel de complejidad en la limpieza de los equipos se realiza con tres muestreos consecutivos
- Se tomara la muestra del último ciclo de enjuague
- Rotular las muestras tomadas
- Transportar eficientemente las muestras al laboratorio teniendo en cuenta de evitar la mínima posibilidad de contaminación
- Analizar las muestras en el equipo del TOC
- Para toma de la muestras por hisopado se tomara en cuenta el procedimiento descrito en el literal 2.3.

2.2.9. Consideraciones para el análisis de las muestras

Análisis Químico:

Inspección visual: se utiliza como primer criterio

- Ausencia de residuos de producto
- El equipo debe estar lleno con el ultimo enjuague y visualmente limpio por fuera

Si este parámetro no se cumple se detiene el proceso de validación

Análisis por el método de TOC:

- Recoger las muestras de análisis de validación de limpieza en los puntos designados y en los respectivos viales.

2.2.10. Criterios de aceptación

Para el análisis químico:

- Después de que se ejecuten los procedimientos de limpieza no debe existir residuos visibles, si no cumple con estos requerimientos no continuar con la validación
- Las trazas de residuos de producto, agentes de limpieza deben cumplir con las especificaciones preestablecidas. Es decir no podrá haber más de 10 ppm de C en los resultados obtenidos

Cálculos de determinación de límite de Residuo:

Determinación de Residuo = Valor Obtenido de Carbono Orgánico de la muestra (ppmC) – Blanco (ppmC)

- El no cumplimiento de los límites establecidos, durante los análisis de validación, implica una revalidación.

2.2.11. Resultados

Una vez terminado el análisis se debe elaborar un informe y se verifica el cumplimiento de los parámetros y requisito del proceso. Posteriormente se emitirá el certificado de validación.

2.2.12. Acciones correctiva

Muestras químicas fuera de especificaciones:

Si los resultados se encuentran fuera de los límites determinados, se informara inmediatamente al Jefe de área de estériles y se tomaran acciones correctivas conjuntamente con Control de Calidad y Dirección Técnica

2.3. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA VALORACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE CORTIPAN

2.3.1. Título: VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE VALORACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE CORTIPAN BLISPACK 1mL (Betametasona Dipropionato)

2.3.1.1. Objetivo

Demostrar que el método analítico utilizado para la validación de Betametasona dipropionato por HPLC en el producto CORTIPAN BLISPACK 1mL, cumple con los requerimientos, eficacia y características para el que fue diseñado por lo tanto es capaz de proveer resultados reproducibles y confiables.

2.3.1.2. Alcance:

Método cromatográfico HPLC para la cuantificación de Betametasona dipropionato 5 mg/ 1mL suspensión inyectable

2.3.1.3. Responsabilidades

| Responsable Acción | Comité de Validación | Jefe de Validaciones | Analista de Validaciones | Dirección Técnica |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Elaborar el Protocolo | | R | E | |
| Revisar el Protocolo | | E | | |
| Autorizar el Protocolo | | | | A |
| Realizar análisis de validación | | | E | |
| Preparar Informe Técnico | | R | E | |
| Emitir certificado de validación | A | E | | |

“R” Responsable

“E” Ejecuta

“A” Aprueba

Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

2.3.1.4. Parámetros de validación:

- Linealidad
- Exactitud
- Precisión
- Repetibilidad
- Precisión Intermedia
- Estabilidad de las soluciones analíticas
- 24 horas a temperatura ambiente
- Especificidad del método
- Especificidad en relación con el placebo
- Especificidad en relación con el Estándar
- Especificidad en relación con el solvente
- Especificidad en relación con la Fase Móvil
- Límite de Detección
- Límite de Cuantificación

2.3.1.5. Método de análisis:

El método analítico utilizado para valorar Betametasona dipropionato es Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) usando como disolvente ácido acético en metanol (1 en 1000), y como fase móvil Agua: Acetonitrilo (35:65) las lecturas se deben leer a una longitud de onda de 254 nm, propuesto en las especificaciones y métodos de análisis de semielaborados.

2.3.1.6. Fundamento:

La Betametasona dipropionato contenido en la mezcla final es extraído con el disolvente y con la ayuda del ultrasonido por 10 minutos o hasta completa disolución se enfría y afora con disolvente.

Las muestras son cuantificadas por HPLC, a una longitud de onda de 254 nm, mediante relación de las absorbancias de la muestra problema con la de estándares de concentración conocida.

2.3.1.7. Equipos y reactivos

- Cromatógrafo HPLC (Marca: SHIMADZU, Modelo: LL-20AD)
- Balones aforados de 25, 10 mL
- Balanza analítica (Marca: METTLER TOLEDO, Modelo: AL204)
- Ultrasonido (Marca: FISHER SCIENTTIFIC, Modelo: FS30)

- Estándar secundario de Betametasona dipropionato
- Agua, acetonitrilo, Ácido acético, metanol.
- Microfiltros refhilerf-jet pvdf 0.22 µm

2.3.1.8. Condiciones de operación cromatográficas

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| Equipo | : Cromatógrafo HPLC |
| Columna | : XSELECT CSH C18 5µm 3.0 x 100 mm |
| Longitud de Onda | : 254 nm |
| Flujo | : 1,2 mL / minutos |
| Fase móvil | : Agua : Acetonitrilo (35:65) |
| Volumen de inyección | : 20 µL |
| Tiempo de corrida | : 10 minutos |
| Disolvente | : Ácido acético en metanol (1:1000) |

2.3.1.9. Especificaciones para betametasona dipropionato

CONCENTRACION: 5 mg BD / 1mL CORTIPAN

LIMITES DE ACEPTACION:(4.50 – 5.75 mg BD/ 1 mL CORTIPAN)

PORCENTAJE DE ACEPTACION: 90-115,0% BD

2.3.1.10. Procedimientos

- Preparación del estándar
 - Pesar con exactitud y por duplicado 41.2mg de estándar de Betametasona dipropionato equivalente a 32 mg de Betametasona base en un balón aforado de 25.0 mL
 - Adicionar 10 mL de agua purificada y ultrasonar por 10 minutos. Disolver completamente enfriar y completar a volumen con disolvente.
 - Tomar una alícuota de 4 mL y transferir a un balón aforado de 25 mL, aforar con disolvente y mezclar.
- Preparación de la muestra
 - Realizar un bulk de 5 jeringas prellenas de Cortipan blispack y mezcle adecuadamente
 - Tomar por duplicado una alícuota de 1,0 mL equivalente a 5 mg de Betametasona base y transfiera a un balón aforado de 25,0 mL
 - Adiciones 2 mL de disolvente y disuelva, ultrasonar la muestra en un baño de agua por 10 minutos

- Una vez transcurrido el tiempo de ultrasonado, enfríe, afore a volumen con disolvente y homogenice.
- Procedimientos
 - Filtre la última mezcla con filtro de 0,45 µm
 - Inyecte 20 µL tanto de la muestra como del estándar Betametasona dipropionato a una longitud de onda de 254.
 - Imprimir los cromatogramas y realizar los cálculos necesarios

2.3.1.11. Cálculos

$$C_{\text{Estándar}} = \frac{W_{\text{St}}}{V_{\text{aforo1}}} \times \frac{V_{\text{aliquota}}}{V_{\text{aforo2}}} \times \frac{392.46}{504.60} \times \frac{\%P_{\text{St}}}{100}$$

$$C_{\text{muestra}} = \frac{W_m}{V_{\text{aforo}}}$$

Dónde:

W_{St} =Peso del estándar
W_m =Peso de la muestra
V =Volumen
%P_{St} =Potencia “as is”
392.46 = Peso molecular de la Betametasona base
504.60 = Peso de Betametasona Dipropionato

$$\text{mg Betametasona base / 1mL} = \frac{A_m \times C_{\text{St}} \times V_p}{A_{\text{St}} \times C_m}$$

Dónde:

A_m = Área de la muestra
A_{St} = Área del estándar
C_m = Concentración Muestra
C_{St} = Concentración estándar
V_p = Volumen promedio

$$\% \text{ Betametasona base / 1 mL} = \text{mg Betametasona base} \times \frac{100}{5}$$

2.3.1.12. Proceso de validación:

Utilizar el protocolo de validación del método de análisis de Valoración de Betametasona dipropionato 5 mg / 1mL por cromatografía HPLC y verificar que se cumplan con los criterios de aceptación en cuanto a linealidad, rango exactitud, precisión, especificidad del método, límite de cuantificación y detección.

2.3.1.13. Límites de aceptación

- Linealidad

Regresión lineal:

De cinco soluciones de 60, 100 y 140% y tres soluciones de 80 y 120%

Coeficiente de correlación: Min. 0,999

Factores de respuesta (f)

De cinco soluciones de 60, 100 y 140%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

Coeficiente de variación de las pendientes:

De los cinco gráficos para linealidad

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

- Rango

De cinco soluciones al 60% con adición de placebo

Porcentaje de recuperación: 98,0 – 102,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

De cinco soluciones al 140% con adición de placebo

Porcentaje de recuperación: 98,0 – 102,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

- Exactitud

De seis soluciones al 100% con adición de placebo

Diferencia entre el valor experimental y el teórico: Máx. 3,0%.

Porcentaje de recuperación: 98,0 – 102,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

De tres soluciones al 80, 100 y 140 % con adición de placebo

Porcentaje de recuperación: 98,0 – 102,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

- Precisión

Repetibilidad

De seis soluciones muestra (Un solo lote)

Porcentaje de recuperación: 95,0 – 105,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

Precisión Intermedia

El análisis es realizado por otro analista y en días diferentes en seis soluciones muestra.

Con los resultados obtenidos en los puntos 7.4.1 y 7.4.2 se calcula

Porcentaje de recuperación: 95,0 – 105,0%

Coefficiente de variación: Máx. 2,0%

- Especificidad del método

Especificidad en relación con el disolvente

Especificidad en relación con el placebo.

- Estabilidad de las soluciones analíticas

Las seis soluciones de las muestras leer después de 24 horas de almacenamiento a temperatura ambiente.

Porcentaje de recuperación: 95,0 – 105,0 %(*)

(*) Con respecto al valor obtenido en la reproducibilidad

Coefficiente de variación: Máx. 2,0%

- Límite de detección (LD) y Límite de cuantificación

De tres soluciones de 4, 6, 8 y 10 %

Regresión lineal Absorbancia vs. Concentración. Interpolar el Y_{bl} .

Regresión lineal Desviación estándar vs. Concentración. Interpolar el S_{bl} .

Calcular el LD y LC

2.3.1.14. Resultados

Evaluar los resultados obtenidos para los parámetros de validación analizados, elaborar un informe y emitir un certificado de validación.

2.3.2. Título: VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE VALORACION DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE CORTIPAN BLISPACK 1 mL (Betametasona sodio fosfato)

2.3.2.1. Objetivo

Demostrar que el método analítico utilizado para la valoración de Betametasona sodio fosfato por HPLC en el producto CORTIPAN BLISPACK 1mL, cumple con los requerimientos, eficacia y características para el que fue diseñado, por lo tanto es capaz de proveer resultados reproducibles y confiables.

2.3.2.2. Alcance

Método cromatográfico HPLC para la cuantificación de Betametasona sodio fosfato 2 mg/1mL.

2.3.2.3. Responsabilidades

| Responsable Acción | Comité de Validación | Jefe de Validaciones | Analista de Validaciones | Dirección Técnica |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Elaborar el Protocolo | | R | E | |
| Revisar el Protocolo | | E | | |
| Autorizar el Protocolo | | | | A |
| Realizar análisis de validación | | | E | |
| Preparar Informe Técnico | | R | E | |
| Emitir certificado de validación | A | E | | |

“R” Responsable “E” Ejecuta

“A” Aprueba

Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

2.3.2.4. Parámetros de validación

- Linealidad
- Exactitud
- Precisión
- Repetibilidad
- Precisión Intermedia
- Estabilidad de las soluciones analíticas
- 24 horas a temperatura ambiente
- Especificidad del método
- Especificidad en relación con el placebo
- Especificidad en relación con el Estándar
- Especificidad en relación con el solvente
- Especificidad en relación con la Fase Móvil
- Límite de Detección
- Límite de Cuantificación

2.3.2.5. Métodos de análisis

El método analítico utilizado para valorar Betametasona sodio fosfato es Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) usando como disolvente KH_2PO_4 0.07M: Metanol (40:60), las lecturas se deben leer a una longitud de onda de 254 nm, propuesto en las especificaciones y métodos de análisis de semielaborados.

2.3.2.6. Fundamento

La Betametasona sodio fosfato contenida en la mezcla final es extraído con el disolvente y con la ayuda de ultrasonido por 10 minutos o hasta completa disolución, se enfría y afora con disolvente.

Las muestras son cuantificadas por HPLC, a una longitud de onda de 254 nm, mediante relación de las áreas de la muestra problema con la de estándares de concentración conocida.

2.3.2.7. Equipos y reactivos

- Cromatógrafo HPLC (Marca: SHIMADZU, Modelo: LL-20AD)
- Balones Aforados de 10 ml, 20 ml
- Balanzas analíticas (Marca: METTLER TOLEDO, Modelo: AL204)
- Ultrasonido (Marca: FISHER SCIENTIFIC, Modelo: FS30)
- Estándar de secundario de Betametasona sodio fosfato.
- KH_2PO_4 0.07M, Metanol, agua purificada
- Microfiltros refhilerf-jet pvdf 0.22 μm

2.3.2.8. Condiciones de operación cromatográficas

| | | |
|-----------------------|---|---|
| Equipo | : | Cromatógrafo HPLC |
| Columna | : | XSELECT CSH C18 5 μm 3.0 x100mm |
| Longitud de Onda | : | 254 nm |
| Flujo | : | 1,2 mL / minutos |
| Fase móvil | : | KH_2PO_4 0.07M: Metanol (40:60) |
| Volumen de inyección: | | 20 μL |
| Tiempo de corrida | : | 10 minutos |
| Disolvente | : | Fase móvil |

2.3.2.9. Especificaciones para betametasona sodio fosfato

CONCENTRACION: 2mg BSF/1mL CORTIPAN

LIMITES DE ACEPTACION: (1.80 – 2.3 mg BSF/1mL CORTIPAN)

PORCENTAJE DE ACEPTACION: 90-115.0% BSF

2.3.2.10. Procedimientos

- Preparación del Estándar:
 - Pesar por duplicado y con la mayor exactitud 82,9 mg de estándar de Betametasona Sodio Fosfato equivalente a 63.0 mg de Betametasona base en un balón aforado de 25 mL
 - Añadir 10 mL de agua purificada y ultrasonar por 10 minutos, disolver completamente, enfriar, aforar a volumen con disolvente y agite
 - Tomar una alícuota de 2 ml y transferir a un balón aforado de 25,0 ml, afora con disolvente y agitar
- Preparación de la Muestra:
 - Realizar un bulk de 5 jeringuillas prellenas de Cortipan Blispack y mezcle adecuadamente.
 - Tomar por duplicado una alícuota de 1.0 mL de solución equivalente a 2 mg de Betametasona base y transfiera a un balón aforado de 10.0 mL
 - Agregar 2,0 ml de disolvente, ultrasonar por 10 minutos
 - Una vez transcurrido el tiempo de ultrasonado, enfríe, afore a volumen con disolvente y homogenice
- Procedimiento:
 - Filtre la última mezcla con filtro de 0.45 µm
 - Inyecte 20µL tanto de la muestra como del estándar de Betametasona sodio fosfato a una $\lambda = 254$ nm
 - Imprima los cromatogramas y realice los cálculos necesarios.

2.3.2.11. Cálculos

$$C_{\text{Estándar}} = \frac{W_{\text{St}}}{V_{\text{aforo1}}} \times \frac{V_{\text{alícuota}}}{V_{\text{aforo2}}} \times \frac{392.46}{516.4} \times \frac{\%P_{\text{St}}}{100}$$

$$C_{\text{muestra}} = \frac{W_m}{V_{\text{aforo}}}$$

Dónde:

W_{St} = Peso del estándar

W_m = Peso de la muestra

V = Volumen

%P_{St} = Potencia “as is”

392.46 = Peso molecular Betametasona Base

516.40 = Peso molecular Betametasona Sodio Fosfato

$$\text{mg Betametasona Base / 1mL} = \frac{A_m \times C_{St} \times V_p}{A_{St} \times C_{mt}}$$

Dónde:

A_m = Área de la muestra

A_{St} = Área del estándar

C_m = Concentración Muestra

C_{St} = Concentración estándar

V_p = Volumen promedio

$$\% \text{ Betametasona Base /1mL} = \text{mg Betametasona Base} \times \frac{100}{2}$$

2.3.2.12. Proceso de validación

Utilizar el proceso de validación del método de análisis de Valoración de Betametasona sodio fosfato 2mg/1mL por HPLC y verificar que se cumplan con los criterios de aceptación en cuanto a linealidad, rango, exactitud, precisión, especificidad del método, límite de detección y cuantificación. En el anexo se adjunta el método de análisis de Betametasona sodio fosfato.

2.3.2.13. Límites de aceptación

- Linealidad

Regresión lineal:

De cinco soluciones de 60, 100 y 140% y tres soluciones de 80 y 120%

Coeficiente de correlación: Min. 0,999

Factores de respuesta (f)

De cinco soluciones de 60, 100 y 140%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

Coeficiente de variación de las pendientes:

De los cinco gráficos para linealidad

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

- Rango

De cinco soluciones al 60% con adición de placebo

Porcentaje de recuperación: 98,0 – 102,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

De cinco soluciones al 140% con adición de placebo

Porcentaje de recuperación: 98,0 – 102,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

- Exactitud

De seis soluciones al 100% con adición de placebo

Diferencia entre el valor experimental y el teórico: Máx. 3,0%.

Porcentaje de recuperación: 98,0 – 102,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

De tres soluciones al 80, 100 y 140 % con adición de placebo

Porcentaje de recuperación: 98,0 – 102,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

- Precisión

Repetibilidad

De seis soluciones muestra (Un solo lote)

Porcentaje de recuperación: 95,0 – 105,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

Precisión Intermedia

El análisis es realizado por otro analista y en días diferentes en seis soluciones muestra.

Con los resultados obtenidos en los puntos 7.4.1 y 7.4.2 se calcula

Porcentaje de recuperación: 95,0 – 105,0%

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

- Especificidad del método

Especificidad en relación con el disolvente

Especificidad en relación con el placebo.

- Estabilidad de las soluciones analíticas

Las seis soluciones de las muestras leer después de 24 horas de almacenamiento a temperatura ambiente.

Porcentaje de recuperación: 95,0 – 105,0 %(*)

(*) Con respecto al valor obtenido en la reproducibilidad

Coeficiente de variación: Máx. 2,0%

- Límite de detección (LD) y Límite de cuantificación

De tres soluciones de 4, 6, 8 y 10 %

Regresión lineal Absorbancia vs. Concentración. Interpolar el Y_{bl} .

Regresión lineal Desviación estándar vs. Concentración. Interpolar el S_{bl} .

Calcular el LD y LC

2.3.2.14. Resultados

Evaluar los resultados obtenidos para los parámetros de validación analizados, elaborar un Informe y emitir un certificado de validación.

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Los datos obtenidos después del análisis en el Laboratorio de Control de Calidad de la Industria Farmacéutica GINSBERG ECUADOR S.A. de la ciudad de Quito durante el periodo Julio – Octubre 2013 han sido clasificados en forma de tablas y cuadros explicativos, con sus respectivos gráficos correspondientes.

Tabla N°5. RESUMEN DE RESULTADOS OBTENIDOS DE LA VALIDACIÓN DE LA VALORACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE CORTIPAN BLISPACK (POR MOTIVOS DE CONFIDENCIALIDAD DE GINSBERG ECUADOR S.A. LAS FÓRMULAS UTILIZADAS PARA LOS CÁLCULOS DE RESULTADOS NO PUEDEN SER PUBLICADAS)

| PARÁMETRO DE VALIDACIÓN | MEDIDA | CRITERIO DE ACEPTACIÓN | VALOR OBTENIDO | |
|---|----------------------------------|---|------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | BD (Betametasona dipropionato) | BSF (Betametasona sodio fosfato) |
| Linealidad del método | R CV pendientes CV de f | $\geq 0,999$ $\leq 2,0\%$ $\leq 2,0 \%$ | 0,9794 0.5433 % 18.87 % | 0.9859 0.5766 % 11.32 % |
| Rango 60% | % Recuperación CV | 95,0 – 105,0% $\leq 2,0\%$ | 92.78% 0.83% | 95.06 % 0.6766 % |
| Rango 140% | % Recuperación CV | 95,0 – 105,0% $\leq 2,0\%$ | 143.99 % 0.68% | 122.16 % 0.68 % |
| Exactitud | % Recuperación CV | 95,0 – 105,0% $\leq 2,0\%$ | 140.1436 % 1.66% | 100.67% 2.66% |
| Repetibilidad del método | % Recuperación CV | 95,0 – 105,0% $\leq 2,0\%$ | 304.35 % 0.93 % | 112.80 % 2.71 % |
| Reproducibilidad del método | % Recuperación CV | 95,0 – 105,0% $\leq 2,0\%$ | 231.93 % 0.517 % | 152.36 % 3.744% |
| Estabilidad de las soluciones | % Recuperación CV | 95,0 – 105,0% $\leq 2,0\%$ | 310.32% 1.90% | 122.05 % 3.65% |
| Límite de detección Límite de cuantificación | | | 5.545 µg/ml 14.806 µg/ml | 21.334µg/ml 53.840µg/ml |

| | | | | |
|---------------|--|---------------------|-----------|-----------|
| Especificidad | | Adecuada resolución | No cumple | No cumple |
|---------------|--|---------------------|-----------|-----------|

Realizado por: Fanny Villa

f = relación entre el área vs la concentración

BD = Betametasona Dipropionato

BSF= Betametasona sodio fosfato

En la Tabla N°5 se muestran los resultados obtenidos de la validación del método de valoración de principios activos de Cortipan (Betametasona Dipropionato y Betametasona Sodio Fosfato) en los cuales en linealidad ambos principios activos están fuera de los límites de aceptación, en rango de 60 y 140% los valores de la Betametasona dipropionato (BD) se encuentran fuera de rango en ambos casos y sus valores son muy superiores en comparación a los de la Betametasona sodio fosfato (BSF) de los cuales solo el valor de rango de 60% se encuentra dentro de los límites de aceptación.

Los valores de exactitud muestran que los valores de BD se encuentran fuera de los límites de aceptación mientras que la BSF se encuentra dentro del límite de aceptación en el porcentaje de recuperación pero no cumple el CV por lo que no se acepta este valor. En repetibilidad, reproducibilidad y estabilidad los valores de BD y BSF se encuentran fuera de los límites de aceptación variando en sus CV. En cuanto a límite de detección y cuantificación nos indica las concentraciones a las cuales el equipo es sensible.

En especificidad el método no cumple por encontrarse interferencias con la fase móvil, excipientes y solventes, es por eso que a concentraciones bajas los picos cromatográficos producto de la interacción de los solventes, fase móvil y excipientes se confunden con nuestro pico cromatográfico de interés en el caso de la betametasona dipropionato, en el análisis de la betametasona sodio fosfato a más de estos picos a medida que la concentración aumenta se aprecia un pico cromatográfico entre el minuto 9 y 10 a causa de una posible interacción de los excipientes con la fase móvil.

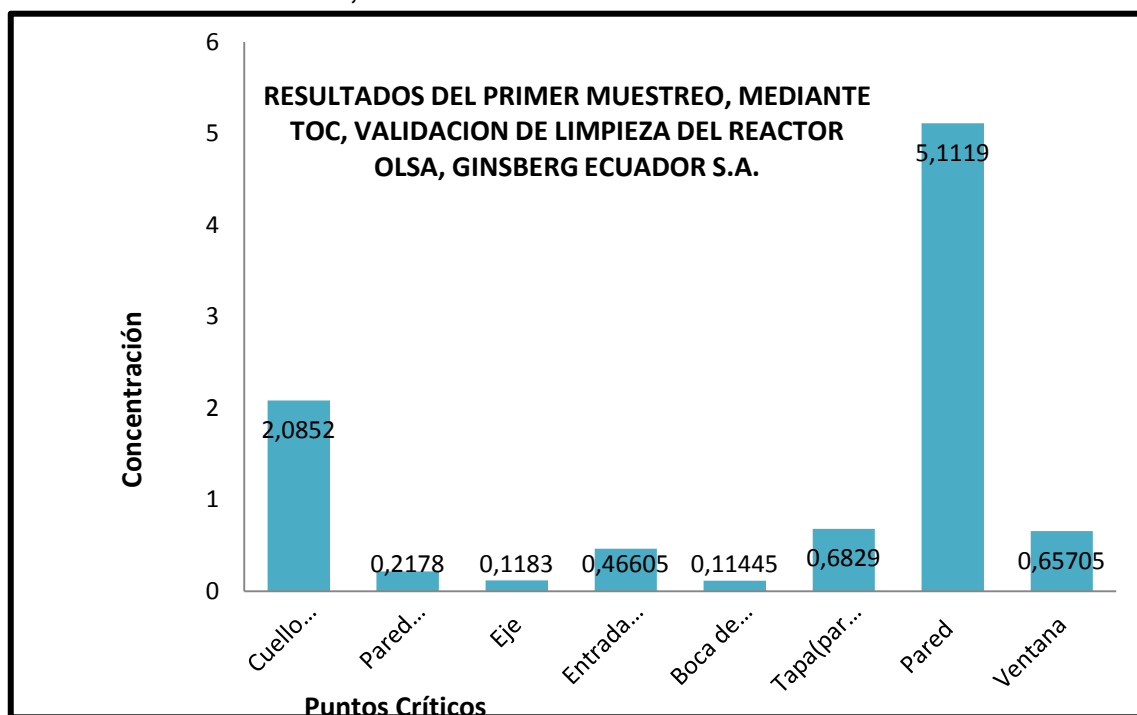
Por encontrarse los resultados fuera de los parámetros de aceptación el método de valoración de principios activos de Cortipan (Betametasona Dipropionato + Betametasona sodio fosfato) no es válido.

Tabla N° 6. RESULTADOS DEL PRIMER MUESTREO, MEDIANTE TOC, VALIDACION LIMPIEZA DEL REACTOR OLSA, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013

| BLANCO (ppmC) | AGUA + HISOPO (ppmC) | PUNTOS DE MUESTREO | (ppmC) | MEDIA | DES. STD | CV | LIMITE DE ACEPTACIÓN |
|---------------|----------------------|-----------------------|--------|---------|----------|--------|----------------------|
| 1.1510 | 1.4166 | Cuello superior | 2.194 | 2.0852 | 0,1538 | 4.3900 | <10 ppmC |
| | | | 1.9764 | | | | |
| | | Pared lateral media | 0.2525 | 0.2178 | 0.0490 | 3.0000 | |
| | | | 0.1831 | | | | |
| | | Eje | 0.1674 | 0.1183 | 0.0695 | 4.5200 | |
| | | | 0.0692 | | | | |
| | | Entrada de agua | 0.5235 | 0.46605 | 0.0813 | 4.3200 | |
| | | | 0.4086 | | | | |
| | | Boca del desagüe | 0.1475 | 0.11445 | 1.5310 | 3.0600 | |
| | | | 0.0814 | | | | |
| | | Tapa (parte interior) | 0.7365 | 0.6829 | 0.0758 | 3.6100 | |
| | | | 0.6293 | | | | |
| | | Pared | 5.0646 | 5.1119 | 0.0669 | 1.0200 | |
| | | | 5.1592 | | | | |
| | | Ventana | 0.7458 | 0.65705 | 0.1255 | 6.0500 | |
| | | | 0.5683 | | | | |

Realizado por: Fanny Villa

Cuadro N°1. PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA, PRIMER MUESTREO, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.



Realizado por: Fanny Villa

En la Tabla N°6 y en el Cuadro N°1, se observa que los valores de las medias de las concentraciones de los 6 puntos críticos del reactor OLSA son

heterogéneos en los cuales el valor más alto es del cuello superior con 2.0852 ppmC, siendo la causa un mayor contacto con el producto y por ende una mayor dificultad para su limpieza, a diferencia de la boca del desagüe con 0.11445 ppmC, así los valores obtenidos de los puntos críticos del reactor se encuentran dentro de las especificaciones demostrándose que la limpieza en el Reactor OLSA es la correcta.

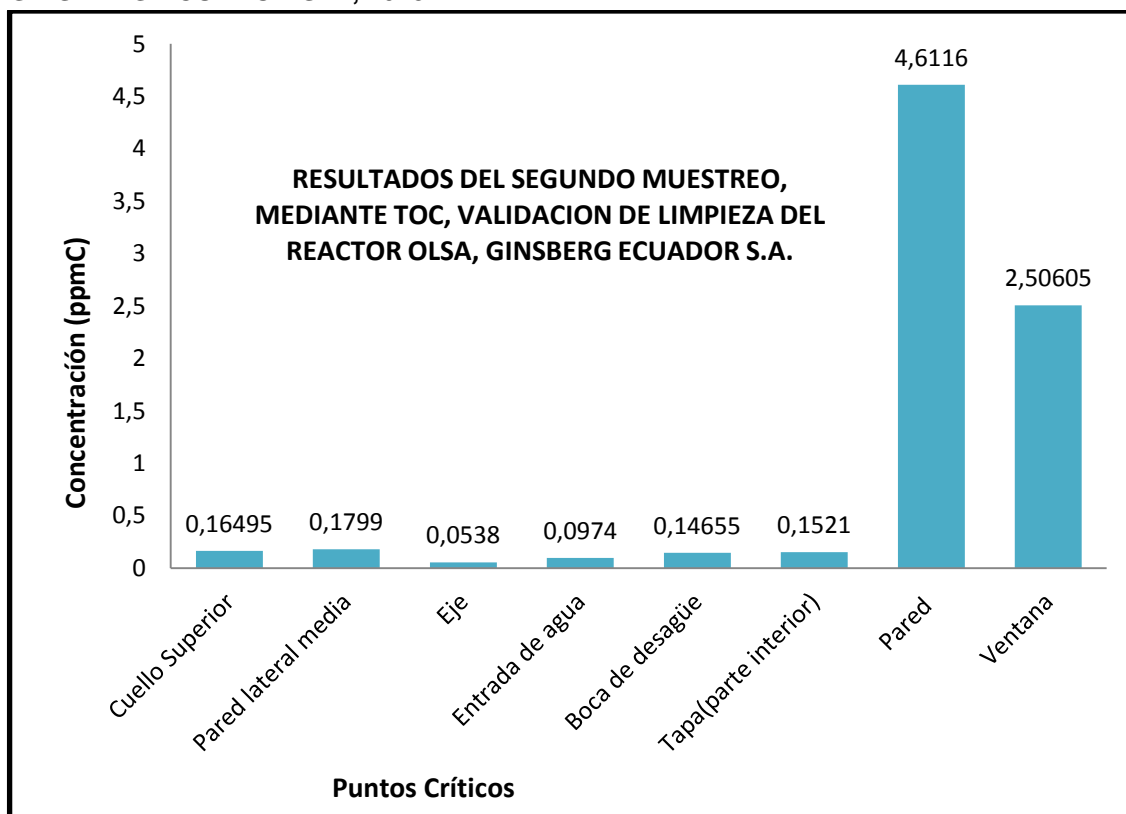
En los 2 puntos restantes, el valor obtenido del muestreo de la pared es alto con 5.1119 aun así tanto este valor como el de la ventana se encuentran dentro de las especificaciones por lo que nos indica que la limpieza del espacio físico es adecuada.

Tabla N° 7. RESULTADOS DEL SEGUNDO MUESTREO, MEDIANTE TOC, VALIDACION DE LIMPIEZA DEL REACTOR OLSA, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013

| BLANCO (ppmC) | AGUA + HISOPO (ppmC) | PUNTOS DE MUESTREO | (ppmC) | MEDIA | DES. STD | CV | LIMITE DE ACEPTACIÓN |
|---------------|----------------------|-----------------------|--------|---------|----------|--------|----------------------|
| 1.2282 | 1.5415 | Cuello superior | 0.1422 | 0.16495 | 0.0321 | 2.3300 | <10 ppmC |
| | | | 0.1877 | | | | |
| | | Pared lateral media | 0.1474 | 0.1799 | 0.0460 | 3.3800 | |
| | | | 0.2124 | | | | |
| | | Eje | 0.0251 | 0.0538 | 0.0406 | 2.7300 | |
| | | | 0.0825 | | | | |
| | | Entrada de agua | 0.0606 | 0.0974 | 0.0520 | 3.6000 | |
| | | | 0.1342 | | | | |
| | | Boca del desagüe | 0.1888 | 0.14655 | 0.0598 | 3.5400 | |
| | | | 0.1043 | | | | |
| | | Tapa (parte interior) | 0.1169 | 0.1521 | 0.0498 | 3.5800 | |
| | | | 0.1873 | | | | |
| Pared | 4.5062 | 4.6116 | 0.1491 | 2.4200 | | | |
| | 4.717 | | | | | | |
| Ventana | 2.51 | 2.50605 | 0.0058 | 0.1400 | | | |
| | 2.5021 | | | | | | |

Realizado por: Fanny Villa

Cuadro N° 2. PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA, SEGUNDO MUESTREO, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.



Realizado por: Fanny Villa

En la Tabla N°7 y en el Cuadro N°2, los valores de las medias de las concentraciones de los 6 puntos críticos del reactor OLSA son heterogéneos en los cuales el valor más alto es de la pared lateral media con 0.1799 ppmC, siendo la causa un mayor contacto con el producto y por ende una mayor dificultad para su limpieza, a diferencia del eje 0.0538 ppmC, así los valores obtenidos de los puntos críticos del reactor se encuentran dentro de las especificaciones demostrándose que la limpieza en el Reactor OLSA es la correcta.

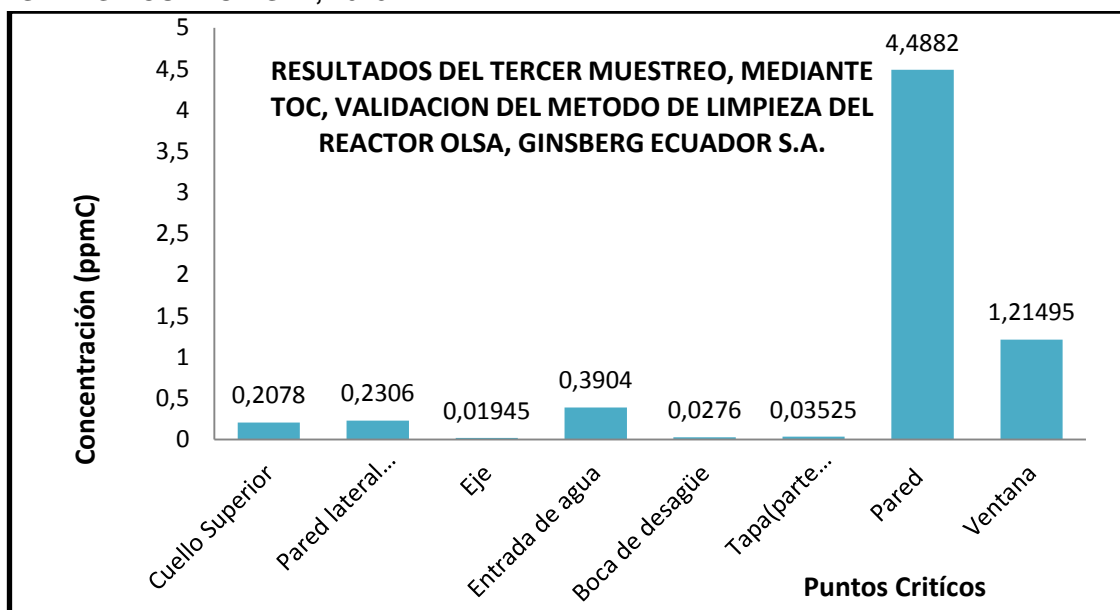
En los 2 puntos restantes, el valor obtenido del muestreo de la pared es alto con 4.6116 aun así tanto este valor como el de la ventana se encuentran dentro de las especificaciones por lo que nos indica que la limpieza del espacio físico es adecuada.

Tabla N°8. RESULTADO DEL TERCER MUESTREO, MEDIANTE TOC, VALIDACION LIMPIEZA DEL REACTOR OLSA, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013

| BLANCO (ppmC) | AGUA + HISOPO (ppmC) | MUESTRA | (ppmC) | MEDIA | DES. STD | CV | LIMITE DE ACEPTACIÓN |
|---------------|----------------------|-----------------------|--------|---------|----------|--------|----------------------|
| 1.5677 | 1.4873 | Cuello superior | 0.2407 | 0.2078 | 0.0465 | 2.7400 | <10 ppmC |
| | | | 0.1749 | | | | |
| | | Pared lateral media | 0.2717 | 0.2306 | 0.0581 | 3.3800 | |
| | | | 0.1895 | | | | |
| | | Eje | 0.0163 | 0.01945 | 0.0274 | 1.8500 | |
| | | | 0.0226 | | | | |
| | | Entrada de agua | 0.4376 | 0.3904 | 0.0668 | 3.5600 | |
| | | | 0.3432 | | | | |
| | | Boca del desagüe | 0.0552 | 0.0276 | 0.0390 | 2.5800 | |
| | | | 0 | | | | |
| | | Tapa (parte interior) | 0.0184 | 0.03525 | 0.0498 | 3.3900 | |
| | | | 0.0521 | | | | |
| | | Pared | 4.8936 | 4.4882 | 0.5734 | 9.6000 | |
| | | | 4.0828 | | | | |
| | | Ventana | 1.2832 | 1.21495 | 0.0965 | 3.5700 | |
| | | | 1.1467 | | | | |

Realizado por: Fanny Villa

Cuadro N° 3. PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA, TERCER MUESTREO, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.



Realizado por: Fanny Villa

En la Tabla N°8 y en el Cuadro N°3, se observa que los valores de las medias de las concentraciones de los 6 puntos críticos del reactor OLSA son heterogéneos en los cuales el valor más alto el de la entrada de agua con 0.3904ppmC, a diferencia del eje con 0.01945ppmC, así los valores obtenidos de los puntos críticos del reactor se encuentran dentro de las especificaciones demostrándose que la limpieza en el Reactor OLSA es la correcta.

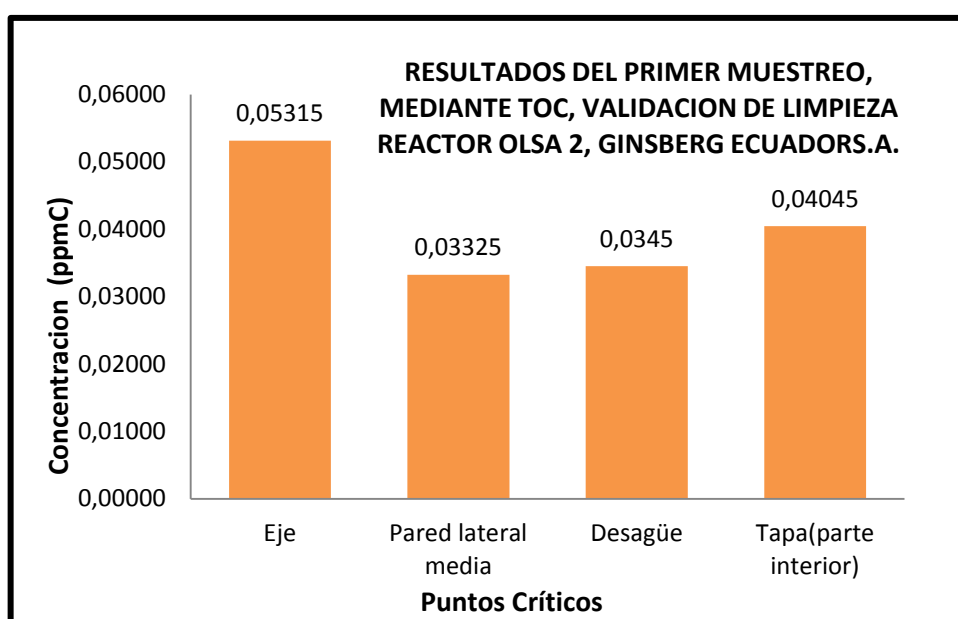
En los 2 puntos restantes, el valor obtenido del muestreo de la pared es alto con 4.4882 aun así tanto este valor como el de la ventana se encuentran dentro de las especificaciones por lo que nos indica que la limpieza del espacio físico es adecuada.

Tabla N°9. RESULTADOS DEL PRIMER MUESTREO, MEDIANTE TOC, VALIDACION LIMPIEZA DEL REACTOR OLSA 2, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013

| LIMPIEZA DEL REACTOR CELA 2, SINCERO ECUADOR S.A., 2019 | | | | | | | |
|---|----------------------|----------------------|--------|---------|-----------|--------|----------------------|
| BLANCO (ppmC) | AGUA + HISOPO (ppmC) | PUNTOS DE MUESTREO | (ppmC) | MEDIA | DES. STD. | CV | LIMITE DE ACEPTACIÓN |
| 1.6046 | 1.9854 | Eje | 0.5977 | 0.05315 | 0,0752 | 2.9700 | <10 ppmC |
| | | | 0.4914 | | | | |
| | | Pared lateral media | 0.2827 | 0.03325 | 0.0470 | 2.8200 | |
| | | | 0.3492 | | | | |
| | | Desagüe | 0.0772 | 0.0345 | 0.0487 | 2.6000 | |
| | | | 0.1462 | | | | |
| | | Tapa (parte interna) | 2.1523 | 0.04045 | 0.0572 | 1.4000 | |
| | | | 2.0714 | | | | |

Realizado por: Fanny Villa

Cuadro N° 4. PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA2, PRIMER MUESTREO, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.



Realizado por: Fanny Villa

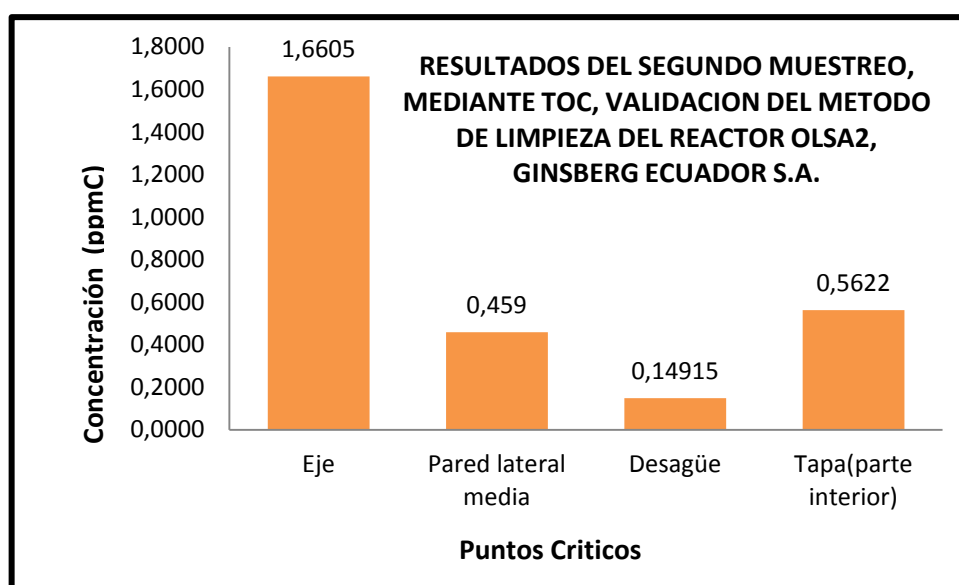
En la Tabla N°9 y en el Cuadro N°4, los valores de las medias de las concentraciones de los 4 puntos críticos del reactor OLSA 2 son heterogéneos los cuales no superan el 1 ppmC, así los valores obtenidos de los puntos críticos del reactor se encuentran dentro de las especificaciones demostrándose que la limpieza en el Reactor OLSA 2 es la correcta.

Tabla N° 10. RESULTADOS DEL SEGUNDO MUESTREO, MEDIANTE TOC, VALIDACION DE LIMPIEZA DEL REACTOR OLSA 2, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013

| BLANCO (ppmC) | AGUA + HISOPO (ppmC) | MUESTRA | (ppmC) | MEDIA | DES. STD | RSD | LIMITE DE ACEPTACIÓN |
|------------------|----------------------------|----------------------|--------|---------|-------------|---------|-------------------------|
| 1.8810 | 2.2110 | Eje | 1.2597 | 1.16605 | 0.1324 | 3.9200 | <10 ppmC |
| | | | 1.0724 | | | | |
| | | Pared lateral media | 0.3141 | 0.4590 | 0.2050 | 11.7000 | |
| | | | 0.6039 | | | | |
| | | Desagüe | 0.2074 | 0.14915 | 0.0824 | 3.4900 | |
| | | | 0.0909 | | | | |
| | | Tapa (parte interna) | 0.5129 | 0.5622 | 0.0697 | 4.2300 | |
| | | | 0.6115 | | | | |

Realizado por: Fanny Villa

Cuadro N° 5. PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA2, SEGUNDO MUESTREO, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.



Realizado por: Fanny Villa

En la Tabla N°10 y en el Cuadro N°5, se observa que los valores de las medias de las concentraciones de los 4 puntos críticos del reactor OLSA 2 son

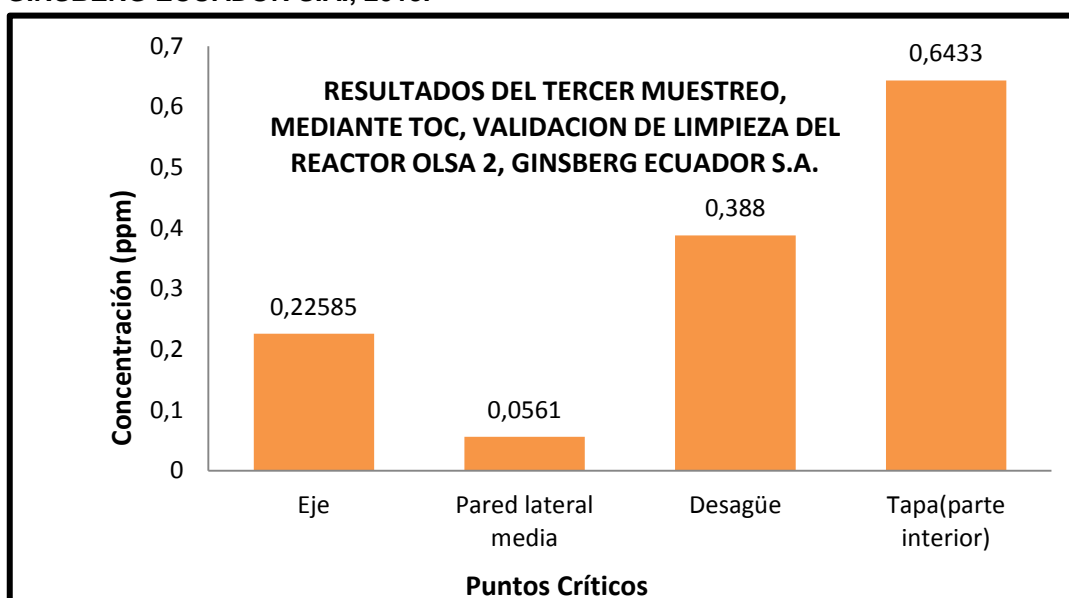
heterogéneos siendo el valor de la media más alto el del eje con 1.6605 ppmC, aun así los valores obtenidos de los puntos críticos del reactor se encuentran dentro de las especificaciones demostrándose que la limpieza en el Reactor OLSA 2 es la correcta.

Tabla N° 11. RESULTADOS DEL TERCER MUESTREO, MEDIANTE TOC, VALIDACION DE LIMPIEZA DEL REACTOR OLSA 2, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013

| BLANCO (ppmC) | AGUA + HISOPO (ppmC) | MUESTRA | (ppmC) | MEDIA | DES. STD | CV | LIMITE DE ACEPTACIÓN |
|---------------|----------------------|-----------------------|--------|---------|----------|--------|----------------------|
| 1.5550 | 1.7163 | Eje | 0.2389 | 0.22585 | 0.0185 | 0.9500 | <10 ppmC |
| | | | 0.2128 | | | | |
| | | Pared lateral media | 0.0758 | 0.0561 | 0.0279 | 1.5700 | |
| | | | 0.0364 | | | | |
| | | Desagüe | 0.4203 | 0.388 | 0.0457 | 2.1700 | |
| | | | 0.3557 | | | | |
| | | Tapa (parte interior) | 0.6863 | 0.64335 | 0.0606 | 2.5700 | |
| | | | 0.6005 | | | | |

Realizado por: Fanny Villa

Cuadro N° 6. PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA2, TERCER MUESTREO, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.



Realizado por: Fanny Villa

En la Tabla N°11 y en el Cuadro N°6, se observa que los valores de las medias de las concentraciones de los 4 puntos críticos del reactor OLSA 2 son heterogéneos los mismos no superan el 1ppmC, así los valores obtenidos de

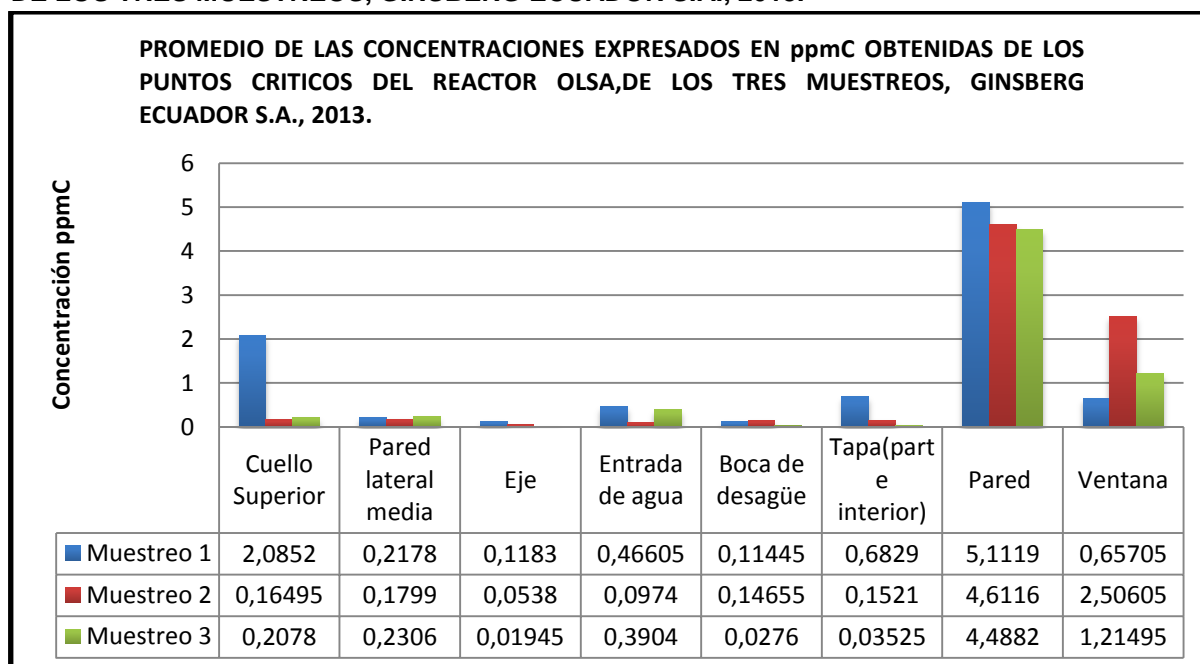
los puntos críticos del reactor se encuentran dentro de las especificaciones demostrándose que la limpieza en el Reactor OLSA 2 es la correcta.

Tabla N°12. PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA, DE LOS TRES MUESTREOS, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.

| Puntos Críticos | Concentración ppmC | | |
|-----------------------|--------------------|------------|------------|
| | Muestreo 1 | Muestreo 2 | Muestreo 3 |
| Cuello superior | 2,0852 | 0,16495 | 0,2078 |
| Pared lateral media | 0,2178 | 0,1799 | 0,2306 |
| Eje | 0,1183 | 0,0538 | 0,01945 |
| Entrada de agua | 0,46605 | 0,0974 | 0,3904 |
| Boca del desagüe | 0,11445 | 0,14655 | 0,0276 |
| Tapa (parte interior) | 0,6829 | 0,1521 | 0,03525 |
| Pared | 5,1119 | 4,6116 | 4,4882 |
| Ventana | 0,65705 | 2,50605 | 1,21495 |
| MEDIA | 1,18170625 | 0,98904375 | 0,82678125 |
| DES. STD | 0,17767935 | | |

Realizado por: Fanny Villa

Cuadro N°7. COMPARACION DEL PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS D LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA, DE LOS TRES MUESTREOS, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.



Realizado por: Fanny Villa

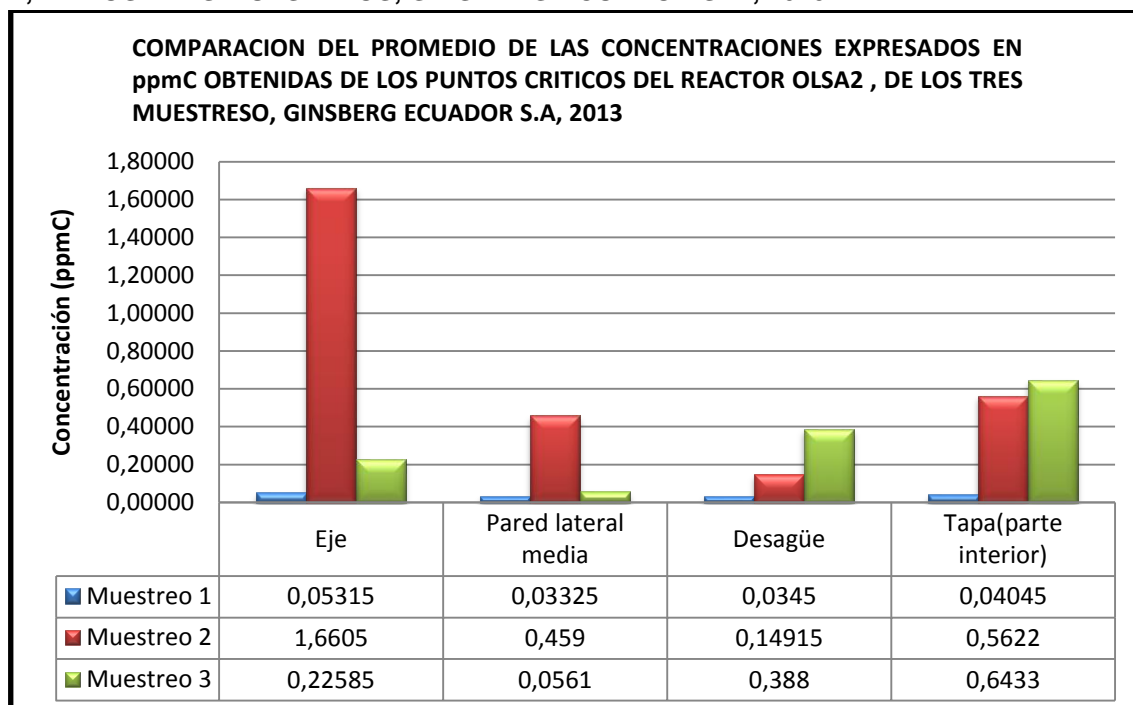
En el Cuadro N°7, se observa las concentraciones en ppmC de los tres muestreos que se realizaron al reactor OLSA, los mismos que se encuentran dentro de las especificaciones, es decir no exceden los 10 ppmC, con una desviación estándar de 0,17767.

Tabla N°13. PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA 2, DE LOS TRES MUESTREOS, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.

| Puntos Críticos | Concentración ppmC | | |
|----------------------|--------------------|------------|------------|
| | Muestreo 1 | Muestreo 2 | Muestreo 3 |
| Eje | 0,05315 | 1,6605 | 0,22585 |
| Pared lateral media | 0,03325 | 0,459 | 0,0561 |
| Desagüe | 0,0345 | 0,14915 | 0,388 |
| Tapa(parte interior) | 0,04045 | 0,5622 | 0,6433 |
| MEDIA | 0,0403375 | 0,7077125 | 0,3283125 |
| DES. STD | 0,33472958 | | |

Realizado por: Fanny Villa

Cuadro N°8. COMPARACION DEL PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppmC OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DEL REACTOR OLSA 2, DE LOS TRES MUESTREOS, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013.



Realizado por: Fanny Villa

En el CuadroN°8, se observa las concentraciones promedio en ppmC de los tres muestreos que se realizaron al reactor OLSA 2, los mismos que se

encuentran dentro de las especificaciones, es decir no exceden los 10 ppmC y con una desviación estándar de 0.3347

Tabla N°14. ANÁLISIS ANOVA DE LOS TRES MUESTREOS REALIZADOS AL REACTOR OLSA 1 DESPUÉS DE LA ELABORACIÓN DEL PRODUCTO CORTIPAN, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013

| ANALISIS DE VARIANZA REACTOR OLSA1 | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|-------------|--------------|----------------------|
| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
| Entre grupos | 0,505119236 | 2 | 0,252559618 | 0,093476886 | 0.911135872 | 3,466800112 |
| Dentro de los grupos | 56,73864632 | 21 | 2,701840301 | | | |
| Total | 57,24376556 | 23 | | | | |

Realizado por: Fanny Villa

En el análisis de varianzas obtenemos un valor estadístico de F calculado de 0,093476886 con $\alpha = 0,05$ con 2 grados de libertad entre grupos y 21 grados de libertad dentro de los grupos, es inferior al valor critico de F de 3,466800112, por lo que en los tres muestreos no existe diferencia significativa en la cantidad de residuos después de la limpieza del reactor OLSA 1

Tabla N°15. ANÁLISIS ANOVA DE LOS TRES MUESTREOS REALIZADOS AL REACTOR OLSA 2 DESPUÉS DE LA ELABORACIÓN DEL PRODUCTO CORTIPAN, GINSBERG ECUADOR S.A., 2013

| ANALISIS DE VARIANZA REACTOR OLSA 2 | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------|----------------------|
| Origen de las variaciones | Suma de cuadrados | Grados de libertad | Promedio de los cuadrados | F | Probabilidad | Valor crítico para F |
| Entre grupos | 0,896351135 | 2 | 0,448175568 | 2,70627561 | 0.120159304 | 4,256494729 |
| Dentro de los grupos | 1,490454296 | 9 | 0,165606033 | | | |
| Total | 2,386805431 | 11 | | | | |

Realizado por: Fanny Villa

En el análisis de varianzas tenemos un valor estadístico de F calculado de 2,70627561 con $\alpha = 0,05$ con 2 grados de libertad entre grupos y 9 grados de libertad dentro de los grupos, es inferior al valor critico de F de 4,256494729, por lo que en los tres muestreos no existe diferencia en la cantidad de residuos después de la limpieza del reactor OLSA 2

CAPITULO IV

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. CONCLUSIONES

- 1) De acuerdo con los límites de cuantificación y detección propuestos por el protocolo de validación para la valoración de principios activos (Betametasona dipropionato y Betametasona sodio fosfato) de Cortipan Blispack, se pudo determinar que los mismos no son aplicables para este caso, ya que el detector del cromatógrafo HPLC a tan bajas concentraciones (4, 6, 8, 10%) no presenta especificidad evidenciándose en los cromatogramas la presencia de picos producto de la interacción de solvente, excipientes y fase móvil, por esta razón fue necesario cambiar los límites de cuantificación y detección a concentraciones de 10, 20, 40 y 50%. Igualmente con estos resultados no se puede detectar trazas de principios activos por HPLC, por lo que se emplea el método TOC, con lo cual se determinará carbono orgánico total, después de la limpieza del reactor OLSA, al finalizar la elaboración del producto CORTIPAN Blispack.
- 2) En la validación del método de valoración de principios activos del producto Cortipan (Betametasona sodio fosfato + Betametasona Dipropionato) el coeficiente de correlación (r) nos indica que a pesar de que el criterio de aceptación es ≥ 0.999 los dos principios activos tiene un (r) < 0.999 lo que indica que el método analítico no es robusto, los resultados en rangos de 60% y 140% indican que el proceso de disolución de las muestras de producto en el método analítico no es efectivo, por lo que no es reproducible ya que en el mismo influye la muestra, filtración, ultrasonido, etc., de acuerdo a estos resultados el método analítico no es validado para la determinación de estos principios activos siendo necesario buscar una metodología que permita evaluarlos por separado o en conjunto
- 3) Durante la validación del método de limpieza que la empresa Ginsberg Ecuador S.A. emplea en el Reactor OLSA usado en la producción farmacéutica de productos estériles, se obtuvieron resultados por debajo de las especificaciones establecidas por la empresa, es decir menores a 10 ppmC, demostrándose así que el método de limpieza es eficiente y cumple con el objetivos de eliminar al máximo los residuos después de cada lote producido, estos resultados son fundamentados con el análisis de varianzas ya que los valores obtenidos del F estadístico calculado son mucho menores que el F crítico, tanto en el reactor OLSA1 como en el OLSA2 que

demuestra que no existe diferencia significativa entre las trazas de residuos presentes después de la limpieza.

- 4) Para dejar constancia de la validación del método de limpieza del reactor OLSA, se elabora el protocolo y el informe de validación los mismos que reflejan que los resultados son confiables y se encuentran dentro del rango considerado como norma en la empresa, estos documentos servirán como base para posteriores validaciones de limpieza que se efectúan en la empresa Ginsberg Ecuador S.A.

4.2. RECOMENDACIONES

- 1) Como el método de valoración de principios activos no es eficiente se recomienda que el mismo entre en proceso de Revalidación, y se busque una nueva metodología que permita analizar a los dos principios activos ya sea en conjunto o por separado y garantice mejores resultados
- 2) Estudiar la compatibilidad de la columna cromatográfica con la molécula en estudio, caso contrario se tendrán problemas en la resolución del pico cromatográfico
- 3) Antes de preparar la muestra de Cortipan, es necesario agitar la misma para que exista una buena homogenización, caso contrario existe mucha variación en los resultados.
- 4) Preparar el equipo de HPLC y la columna cromatográfica, antes y después de cada análisis, especialmente con mayor énfasis cuando se utilice fase móvil compuesta por buffer y metanol, los mismos que pueden formar cristales en las vías del equipo HPLC, generalmente los mejores solventes para conservar la columna cromatográfica son agua: acetonitrilo
- 5) Controlar la presión durante la corrida cromatográfica, pues un cambio en la misma indica que el equipo o la columna cromatográfica se encuentran taponados para lo cual se realiza un lavado del equipo con agua a 40°C o con ácido nítrico 0,5N hasta verificar que la presión del mismo se encuentre estable.
- 6) Para obtener resultados confiables en el análisis de las muestras del reactor OLSA se debe utilizar hisopos con bajo nivel de carbono orgánico total, los cuales deben ser de poliéster, además no se debe tocar la cabeza del hisopo para evitar obtener falsos positivos.

- 7) Instruir al personal de producción es importante para que la validación tenga los mejores resultados, de esta forma se fomenta la importancia de una buena limpieza de los equipos, evitando contaminación cruzada con los detergentes, desinfectantes, etc., los mismos que pueden aumentar el contenido de carbono orgánico total y así interferir en el estudio.

5. BIBLIOGRAFIA

AGUIRRE, L. et. Al. Validación de Métodos Analíticos y de Limpieza. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. (AEFI) 3. ed. Bisbal. 2001. pp 156

AGUA DE USO FARMACÉUTICO. WATERFORPHARMACEUTICAL USE (WPU). Q.F. Lucía Carpiuc. 2012.

<http://www.slideshare.net/eugeniadonoso/agua-de-uso-farmaceutico>
2013/08/15

ASOCIACION ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS DE LA INDUSTRIA. Validación del Método de Limpieza. Barcelona. AEFI. 1994. pp 153

BETAMETASONA. Simon Franquiz. 2011

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b019.htm>
2013/06/19

BETAMETASONA. Jimena Gómez. 2013.

<http://www.cosmos.com.mx/g/tec/dxsm.htm>
2013/06/20

BETAMETASONA. Ann Simón. 2013.

<http://www.esacademic.com/dic.nsf/eswiki/169686>
2013/07/08

BETAMETASONA DIPROPIONATO. Dra. Mabel Valseca. 2012.

www.acofarma.com/admin/.../Betametasona_17_21_dipropionato.pdf
2013/06/20

BETAMETASONA SODIO FOSFATO. Dra. Mabel Valseca. 2012.

<http://py.privademecum.com/producto.php?producto=6392>
2013/06/20

CALLE S. Determinación Analítica De La Cafeína En Diferentes Productos Comerciales. Universidad Politécnica de Catalunya (UPC). Barcelona. Departamento de Química Industrial. 2011. pp: 35-52

CASTELLANOS VIVIANA. Validación del método de limpieza de la envasadora de cremas COMADIS en la empresa Ginsberg S.A. mediante el método del TOC fusión. (Tesis)(Bioq.Farmac). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba –Ecuador. 2012. pp: 1-53

CONTRERAS. J, JARDINES Y. Validación De Un Método Analítico Por HPLC Para La Cuantificación Del Principio Activo En Tabletas De Controfilina 200. CENIC. Ciencias Químicas. Vol.36, N°2, 2005. Cuba. pp: 74-81.

CORTICOIDES. Simón Franquiz. 2010

<http://www.elergonomista.com/farmacologia/an76.html>

2013/06/20

CROMATOGRAFIA. Waters corporation. 2009.

<http://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/8246/7/T2cromagraf.pdf>

2013/07/09

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA. Skoog Leary. 2010.

http://cromatografía_liquida_de_alta_eficiencia.pdf

2013/06//20

CROMATOGRAFÍA LIQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC). Dr. Sergio Palloto. 2011.

<http://Capitulo2.pdf>

2013/06/19

CROMATOGRAFIA PRINCIPIOS GENERALES. Waters corporation. 2009.

<http://T2cromatograf.pdf>

2013/09/18

EDWARDS, C. Validation of solid dosage forms the FDA view. Drugs Development and Industrial Pharmacy. New York. pp: 1119-1133

GENNARD. A. Remington – Farmacia. 20ava. ed. Bogotá. Panamericana. 2005. pp: 211-220

GINSBERG ECUADOR S.A. Quito. Instructivos de trabajo. Protocolo de Validación para Valoración de Cortipan. 2011.

GINSBERG ECUADOR S.A. Quito. Instructivos de trabajo. Protocolo de Validación de Limpieza del Reactor OLSA. AC-05-03-019-01. 2010

GINSBERG ECUADOR S.A. Quito. Instructivos de trabajo. Protocolo de Muestreo Directo de la Superficie o Técnica Directa del Swab. 2010.

GINSBERG ECUADOR S.A. Quito. Instructivos de trabajo. Protocolo de Análisis de Muestras por TOC. 2011.

GINSBERG ECUADOR S.A. Información acerca de la empresa. Pp. 1-4 (Documento). 2009.

GINSBERG ECUADOR S.A. Guía De Cromatografía. Universidad Central de Venezuela. Escuela de Química. Facultad de Ciencias. 2008. pp: 5-11

GINSBERG ECUADOR S.A. Guías baseline de ingeniería farmacéutica para instalaciones nuevas y renovadas. Sistemas de agua y vapor de agua. 1ra ed. 2001. pp:10-15

GINSBERG ECUADOR S.A. Información Del Medicamento. 2013. Cortipán Blispack. (Documento)

GUÍA DE NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO Y VETERINARIO. Ing. John Rodríguez. 2010.

http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/28_a_nexo-15.pdf

2013/06/19

HIDALGO A. Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de Polvos DOSMICRO Después de la Producción de Bencilpenicilina Sódico en BETAPHARMA S.A. (Tesis) (Bioq.Farmac) Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba-Ecuador. pp: 18-38

HPLC. Dr. Eduardo Sánchez. 2012.

http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceutica/apquim-an-instr-14/harris/c25a.html

2013/06/20

IMTIAZ HAIDER, S., Pharmaceutical Validation Master Plan. New York. Taylor and Francis Group, 2002. pp 24-27

IMTIAZ HAIDER, S., Pharmaceutical Validation Master Plan. New York. Taylor and Francis Group, 2002. pp 357-361

JIMENEZ A. Validación del Método de Limpieza en la Encapsuladora Automática BOSCH Luego de la Producción de Capsulas de Dicloxacilina en BETAPHARMA S.A. (Tesis) (Bioq.Farmac). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba-Ecuador. 2010. pp 21-55

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA MEJORA SU TECNOLOGÍA Y MANTIENE SU CRECIMIENTO. Renato Carló. 2012.

<http://www.telegrafo.com.ec/economia/item/la-industria-farmaceutica-mejora-su-tecnologia-y-mantiene-su-crecimiento.html>

2013/06/17

LA INDUSTRIA FARMACEUTICA MEJORA SU TECNOLOGIA Y MANTIENE SU CRECIMIENTO. Renato Carló. 2012.

<http://www.telegrafo.com.ec/economia/item/la-industria-farmaceutica-mejora-su-tecnologia-y-mantiene-su-crecimiento.html>

2013/06/17

LLERENA, M. Validación de un Procedimiento de Limpieza en Procesos de Fabricación de Glibenclamida y Albendazol Tabletas. (Tesis) (Dr. Bioq.Farmac). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba-Ecuador. 2006. pp 17-30

MERINO M. Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de Polvos MATTER BURT para Fabricación de Amoxicilina en BETAPHARMA S.A. (Tesis) (Bioq.Farmac). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba-Ecuador. 2010. pp 24-63

PARAMETROS CROMATOGRAFICOS. Waters corporation. 2009.

<http://Waters1Parametros2009.pdf>

2013/10/03

QUEZADA, C. Validación de Método de Análisis para Ocratorina A en Café Verde Utilizando Columnas de Inmuno-afinidad y Cromatografía Líquida de Alta Resolución. (Tesis) (Bioq.Farmac). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba-Ecuador. 2009. pp 24-63

REACTOR QUIMICO. Sergio Pallotto. 2011.

<http://www.areaciencias.com/quimica/que-es-reactor-quimico.htm>

2013/09/4

SALAZAR. R., Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos. 6ta ed. Barcelona: Glatt. Labortecnic. 2001. pp 186

SIERRA N., NELSON I., BUSTOS C. Desarrollo Y Validación De La Metodología Analítica (HPLC) Para Cuantificar, Metamisol Sódico Y Cafeína En Gotas Orales En Presencia De Isometepteno Clorhidrato. Revista Colombina. N°26. Santa Fe de Bogotá. pp: 49-53

SUING M. Implementación de un Sistema de Validación de Métodos Analíticos en Efluentes Líquidos en el Laboratorio EIMASTER CIA. LTDA. (Tesis) (Ing.Quim) Escuela Politécnica Nacional. Facultad de Ciencias Químicas. Quito-Ecuador. 2008. pp 40-55

VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. Dr. Eduardo Sanchez. 2012.

<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.html>

2013/06/19

VALIDACION DE LA LIMPIEZA EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA. Licda. Lucrecia Arriola. 2012

<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industriafarmaceutica.htm>

2013/06/18

6. ANEXOS

Anexo N° 1. PROTOCOLO DE MUESTREO

TITULO: MUESTREO DIRECTO DE LA SUPERFICIE O TÉCNICA DEL SWAB

OBJETIVO:

Establecer un procedimiento que permita recoger las muestras de los puntos críticos de los equipos de producción usando como fundamento la técnica de Swab para posteriormente realizar el análisis en el Laboratorio de Control de Calidad de la empresa.

ALCANCE:

Este procedimiento es aplicable cuando en proceso se encuentre una validación de los procedimientos de limpieza en el Área de producción en la que se requiera muestrear superficies en equipos de manufactura o en paredes y suelos.

RESPONSABILIDADES

- Jefe de Mantenimiento:

Dar soporte en el caso de encontrarse alguna anomalía o no conformidad en la operación y funcionamiento del equipo.

- Jefe de Producción:

- Verificar que el procedimiento de limpieza se ejecute
- Asegurar que se realiza la limpieza de la maquina inmediatamente después de su uso. Debe considerarse que se realice una limpieza más profunda antes de cada cambio de campaña.

- Operadores de Producción:

- Realizar la limpieza del equipo según indica este protocolo después del uso de la maquinaria
- Comunicar al jefe de producción en caso de detectarse algún problema con la operación del equipo.

- Jefe de Validaciones:

- Realizar la operación Swab
- Coordinar las actividades de validación con los Gerentes, Jefes o Supervisores de las diferentes áreas.
- Documentar y realizar el informe de validación
- Informar al jefe de producción en caso de no cumplirse con el criterio de aceptación determinado para tomar medidas correctivas.

MATERIALES Y REACTIVOS

- Hisopos especiales de poliéster (swabsTexwipe®)
- Equipo de protección personal
- Viales prelavados para uso TOC
- Agua tipo reactivo con baja conductividad no mayor a 3µS y con bajo nivel de carbono orgánico total < 0,100 ppmC
- Etiquetas de identificación de muestreo

PROCEDIMIENTO

La validación de limpieza de los equipos se realizara con tres muestreos consecutivos siguiendo los siguientes pasos:

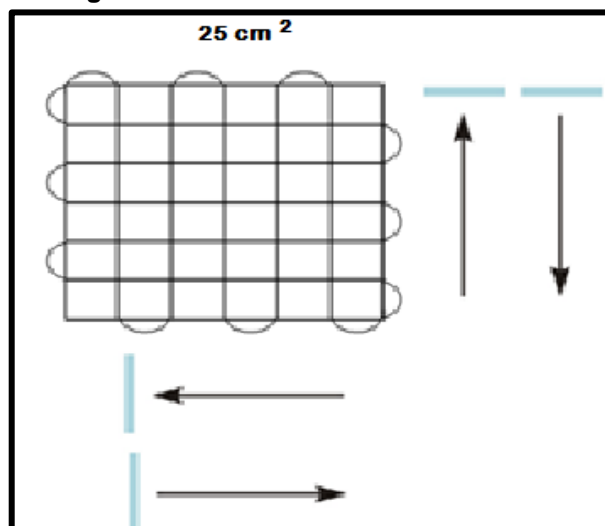
- Se recortan planchas de cartulina o cartón con una superficie hueca en el centro de 25 cm² (5 cm x 5cm) para realizar el muestreo. Estas planchas se forran con papel aluminio.
- Se determinan los puntos críticos de limpieza del equipo (Reactor OLSA1 Y OLSA2), que son las zonas de mayor contacto con el producto, los análisis se realizaran por duplicado. Los puntos críticos a analizar son:

| OLSA1 | OLSA2 |
|---------------------------|---------------------------|
| M1: Cuello superior | M1: Eje |
| M2: Pared lateral media | M2: Pared lateral media |
| M3: Eje | M3: Desagüe |
| M4: Entrada de agua | M4: Tapa (parte interior) |
| M5: Boca del desagüe | |
| M6: Tapa (parte interior) | |
| M7: Pared | |
| M8: Ventana | |

- Retire la tapa del frasco, sumerja el hisopo en la solución aprox. 35 mL (agua tipo reactivo para determinación de TOC conductividad < 1µS, TOC < 0,100 ppmC)

- d) Realizar el muestreo (en cada punto designado), siguiendo el esquema de hisopado una sola vez, el área de muestreo debe abarcar aproximadamente 25 cm². Se pasa el hisopo humedecido sobre la superficie del agujero en la plancha en tres direcciones, por 10 ocasiones para cada dirección. Se coloca el hisopo en el frasco correspondiente.

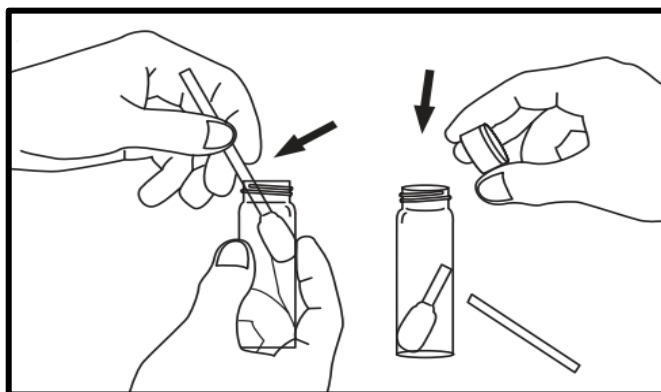
Figura N°10. ESQUEMA DE HISOPADO



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

- e) Evite tocar la cabeza del hisopo y coloque en forma inclinada en el vial prelavado que contenga unos 35 mL de agua tipo reactivo, rompiendo la parte superior sobrante del hisopo.

Figura N° 11. RECOLECCIÓN DE MUESTRAS EN VIALES PRELAVADOS



Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

- f) Vuelva a colocar la tapa
- g) Rotular cada frasco especificando el lugar en el cual se toma la muestra
- h) Transportar eficientemente las muestras al laboratorio teniendo en cuenta de evitar la mínima posibilidad de contaminación.

- i) Analizar las muestras en el equipo de TOC

ESPECIFICACIONES

Para el empleo de la técnica del Swabse debe tener presente ciertas consideraciones generales:

Seleccionar adecuadamente el tipo de material del swab, este debe ser compatible con el solvente de recolección de tal forma que no interfiera en los resultados de los análisis.

Se deberá utilizar hisopos especiales de poliéster que presente un bajo nivel de carbono orgánico total con el fin de analizar la presencia o no, de material adherido soluble e insoluble de droga residual.

REGISTROS

El analista de validaciones será la persona encargada del muestreo, codificación de las muestras, del análisis de las muestras.

Anexo N°2. PROTOCOLO PARA ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS POR TOC

TÍTULO: ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS POR TOC

OBJETIVO:

Establecer un procedimiento que permita cuantificar la carga total de Carbono que haya quedado en la superficie del Reactor OLSA posterior a la limpieza del equipo empleando como método no específico el Carbono Orgánico Total (TOC)

ALCANCE:

El presente procedimiento debe ser aplicado cuando se requiera cuantificar la carga de residuos que haya quedado en la superficie de los equipos después de la limpieza usando como método de muestreo el hisopado con la finalidad de validar cualquier procedimiento de limpieza en el área de producción

RESPONSABILIDADES:

Es responsabilidad del Departamento de Control de Calidad realizar la cuantificación de las muestras obtenidas mediante la técnica del Swabe informar de los resultados al Jefe de Producción para si el caso lo requiere efectuar las acciones correctivas.

MATERIALES Y REACTIVOS:

- Hisopos especiales de poliéster (swabsTexwimpe®)
- Equipo de protección personal
- Viales prelavados para uso TOC
- Agua tipo reactivo con baja conductividad no mayor a 3µS y con bajo nivel de carbono orgánico total < 0,100 ppmC
- Etiquetas de identificación de muestreo


PROCEDIMIENTO

Análisis por el método TOC:

- Recoger las muestras de análisis de validación de limpieza en los puntos designados y en los respectivos viales
- El blanco se obtiene sumergiendo un hisopo, durante el tiempo que dure el análisis, dentro del agua tipo reactivo es decir con una conductividad < 1µS, y niveles de TOC < 0,100 ppmC

- Se ultrasona las muestras, que contienen el hisopo sumergido en el agua tipo reactivo, durante una media hora como mínimo
- Se colocan los viales en el autosampler del equipo TOC

Manejo del equipo:

- Encender el equipo con el botón I/O en la parte frontal del TOC (asegurarse que la puerta frontal este cerrada con su respectivo seguro)
- En la computadora aparece en el escritorio el icono  ingresar al programa.
- Ingresar con el usuario y password asignado,
- Seleccionar el instrumento de la lista y el botón Properties, pestaña General, quite el visto del mensaje “Disable this instrument” y pulse OK, luego haga click en Connect, para comunicar el TOC con la computadora.
- Seguidamente se selecciona la programación establecida para el análisis de muestras de validación, en Open / Schedule, se escoge la programación “Validación de limpieza” y aparece una secuencia de análisis a realizarse
- En la programación, en los campos Sample ID se coloca los nombres de las muestras que se encuentran en el carrusel en orden de posición secuencial.
- Se presiona guardar y posteriormente STAR

Despliegue de reportes

- Luego de concluidos el análisis. Se puede revisar el informe generado e imprimirlo para su respectiva aprobación.
- Seleccione el nombre del reporte en Open, Report. Los informes pueden ser exportados directamente a formato HTML para guardarlos digitalmente en carpeta ubicada en Escritorio / Reportes TOC, e imprimirlos

ESPECIFICACIONES

Las trazas de residuos de producto, agentes de limpieza deben cumplir con las especificaciones preestablecidas. Es decir no podrá haber más de 10 ppmC en los resultados obtenidos.

REGISTROS

Una vez terminado el análisis se debe elaborar un reporte informe. Y se verificara el cumplimiento de los parámetros y requisitos del proceso. Posteriormente se emitirá el Certificado de Validación

Anexo N° 3. Certificado de Betametasona Dipropionato



Tel.: +91-251-2205010
+91-251-2325183
Fax: +91-251-2325180
Website: www.yashicapharma.com
E-mail: sales@yashicapharma.com



Corporate Office:
Off. No. 11-12,
Shubham Apartment, Syndicate,
Kalyan (W), Dist. Thane 421 301.
Maharashtra State, India.

CERTIFICATE OF ANALYSIS

| NAME OF PRODUCT: BETAMETHSONE DIPROPIONATE BP | | BATCH NO: SSPL/BDP/121201 |
|---|--|--|
| MFG. DATE: DEC-2012 | | EXP DATE: NOV-2016 DATE: 31.12.2012 |
| TEST | SPECIFICATION | RESULT |
| Appearance | A white or almost white crystalline powder. | A almost white powder |
| Solubility | Practically insoluble in water, freely soluble in acetone and in methylene chloride, sparingly soluble in alcohol (96%) | Complies |
| Identification | A) By UV B) Infrared absorption spectrum-Should be concordant with working standard. C) By TLC D) By TLC E) Chemical test F) Chemical test | Complies Complies Complies Complies Complies Complies |
| Specific Optical rotation | Between +63° to +70° (Calculated on dried basis) | +65° |
| Related substances (By HPLC) | Any Individual Impurity : NMT 1.5% One Such Impurity : NMT 1.0% Total Impurities : NMT 2.5% | 0.43% 0.15% 0.76% |
| Loss on drying | NMT 1.0%w/w | 0.40% |
| Assay (By UV Spectrophotometer) | NLT 97.0% and NMT 103.0% (Calculated on dried basis) | 99.59% |
| Additional Test | | |
| Particle Size | 100% less than 10 Microns | Complies |
| Microbial Test | Total aerobic count - NMT 1000 cfu/gms Total fungal count - NMT 100 cfu/gms E.coli - Absent Salmonella - Absent S.aureus - Absent P.aeruginosa - Absent | 20 cfu/gms Nil Absent Absent Absent Absent |

REMARK: The product Complies as per BP Specification.


APPROVED BY
QUALITY CONTROL



Anexo N° 4. Cromatogramas de especificidad de Betametasona dipropionato

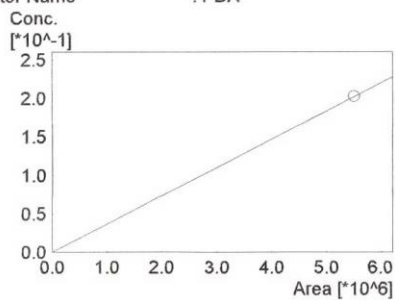
Estándar betametasona dipropionato

26/08/2013 14:23:06 1 / 1

==== Shimadzu LCsolution Calibration Curve ====

<Calibration Curve>

ID# : 1
 Name : BETAMETASONA DIPROPIONATO
 Quantitative Method : External Standard
 Function : f(x)=Point to Point
 Rr1=1.0000000 Rr2=1.0000000
 MeanRF:3.67811e-008 RFSD:5.20452e-011 RFRSD:0.1415
 FitType : Point to Point
 ZeroThrough : Not Through
 WeightedRegression : None
 Detector Name : PDA



| # | Conc (Ratio) | Area | Area |
|---|--------------|-----------|---------|
| 1 | 0.202 | 5500085.5 | 5500086 |
| | | 5494126.3 | 5494126 |
| | | 5499657.9 | 5499658 |
| | | 5505573.4 | 5505573 |
| | | 5514746.5 | 5514747 |

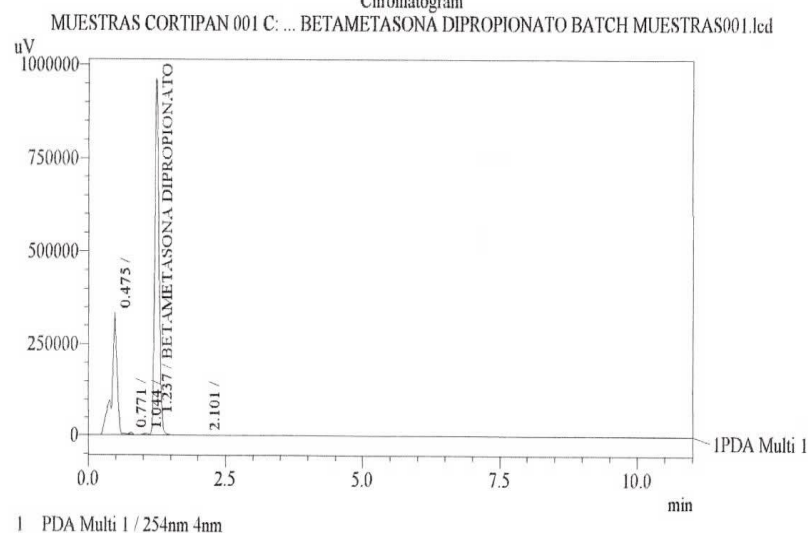
Especificidad: Muestra Cortipan



Sample Information

0.04120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN 001
 Sample ID : UNK-0001
 Vial# : 2
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS001.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.rpt
 Date Acquired : 16/08/2013 17:36:05
 Data Processed : 22/08/2013 9:50:00

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.237 | 5279280 | 960940 | 4.868 |

Especificidad: Solvente Ácido acético en metanol (1 en 1000)

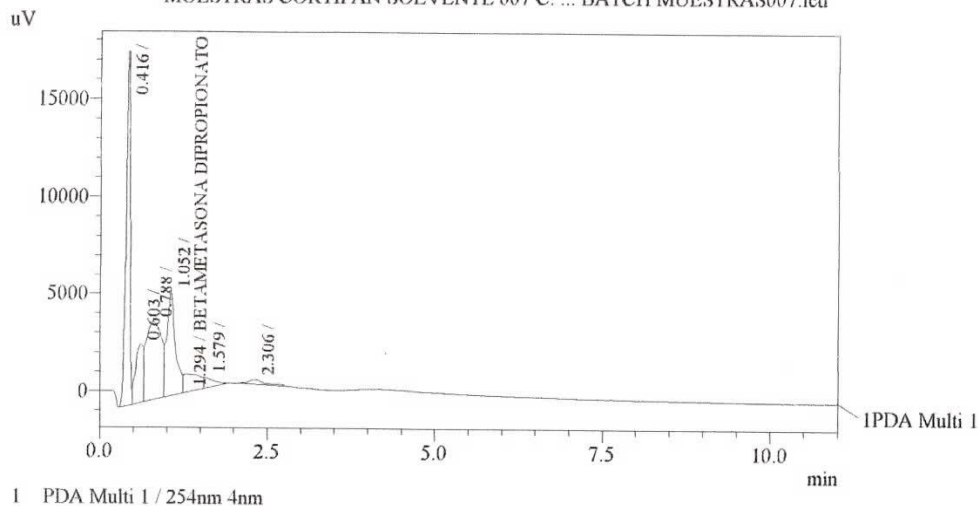


Sample Information

0.04120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN SOLVENTE 007
 Sample ID : UNK-0007
 Vial# : 4
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS007.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 16/08/2013 18:45:09
 Data Processed : 22/08/2013 9:50:05

Chromatogram

MUESTRAS CORTIPAN SOLVENTE 007 C: ... BATCH MUESTRAS007.lcd



VALIDACION CORTIPAN
SOLVENTE INYECCION 2 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|-------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.294 | 15035 | 969 | 0.014 |

Especificidad: fase móvil agua: Acetonitrilo (35: 65)

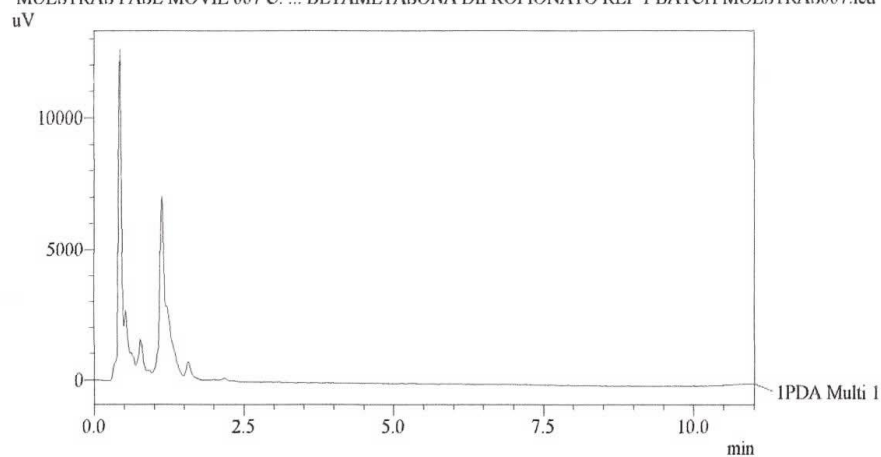


Sample Information

1120 Acquired by : Admin
Sample Name : MUESTRAS FASE MOVIL 007
Sample ID : UNK-0007
Vial#: 8
Injection Volume : 20 uL
Data Filename : BATCH MUESTRAS007.lcd
Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
Batch Filename : Batch completo.lcb
Report Filename : Default.lcr
Date Acquired : 30/08/2013 11:21:11
Data Processed : 30/08/2013 15:26:18

Chromatogram

MUESTRAS FASE MOVIL 007 C: ... BETAMETASONA DIPROPIONATO REP 1 BATCH MUESTRAS007.lcd



1 PDA Multi 1 / 254nm 4nm

VALIDACION CORTIPAN FASE MOVIL

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | BETA. DIPROPIONATO | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Especificidad: Placebo

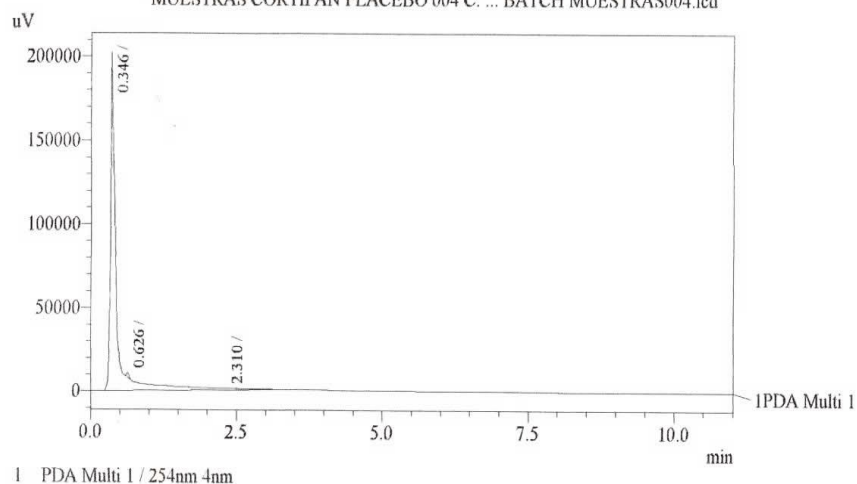


Sample Information

0.04120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN PLACEBO 004
 Sample ID : UNK-0004
 Vial# : 3
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS004.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 16/08/2013 18:10:37
 Data Processed : 22/08/2013 9:50:02

Chromatogram

MUESTRAS CORTIPAN PLACEBO 004 C: ... BATCH MUESTRAS004.lcd



VALIDACION CORTIPAN
 PLACEBO INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

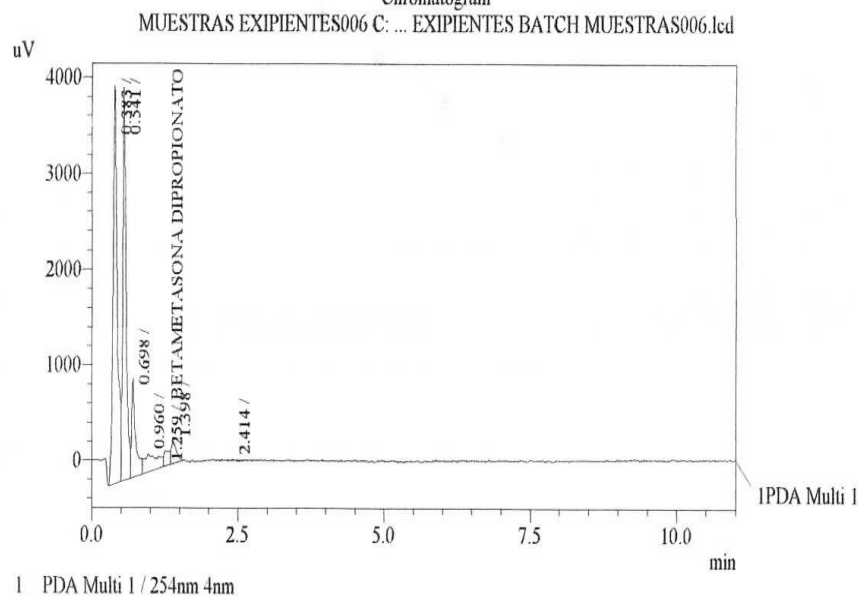
Especificidad: Sodio dihidrogeno fosfato



Sample Information

1120: Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS EXIPIENTES006
 Sample ID : UNK-0006
 Vial#: 4
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS006.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 26/08/2013 20:34:43
 Data Processed : 26/08/2013 20:45:45

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN
 SODIO DIHIDROGENO FOSFATO
 INYECCION 2

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.259 | 1035 | 160 | 0.032 |

Especificidad: hidróxido de sodio

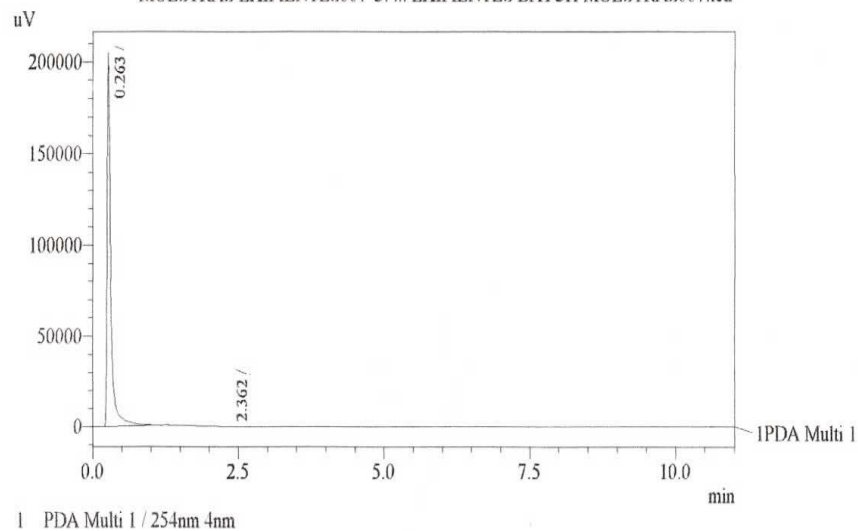


Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS EXIPIENTES007
 Sample ID : UNK-0007
 Vial# : 5
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS007.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 26/08/2013 20:46:13
 Data Processed : 27/08/2013 15:00:14

Chromatogram

MUESTRAS EXIPIENTES007 C: ... EXIPIENTES BATCH MUESTRAS007.lcd



VALIDACION CORTIPAN
 HIDROXIDO DE SODIO
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

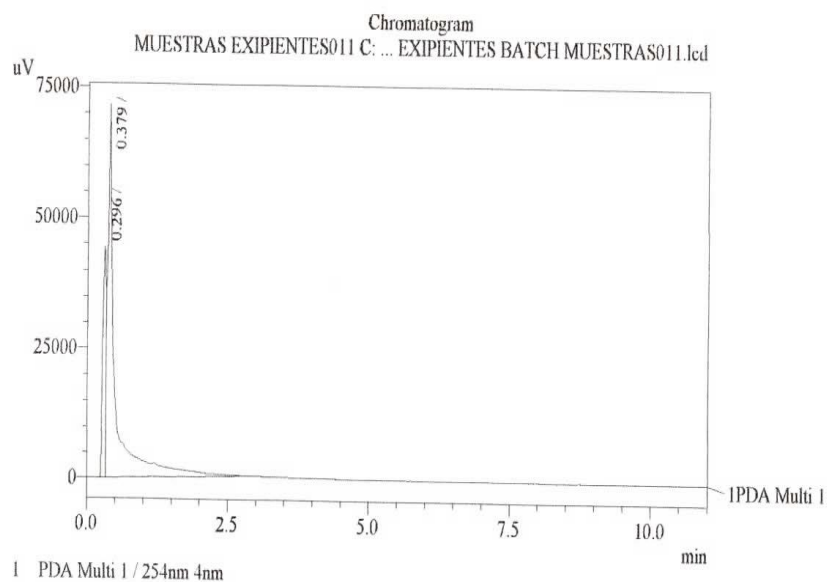
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Especificidad: fosfato dibasico de sodio



Sample Information

1120: Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS EXIPIENTES011
 Sample ID : UNK-0011
 Vial#: 7
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS011.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 26/08/2013 21:32:16
 Data Processed : 26/08/2013 21:43:21



VALIDACION CORTIPAN
 FOSFATO DI BASICO DE SODIO
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

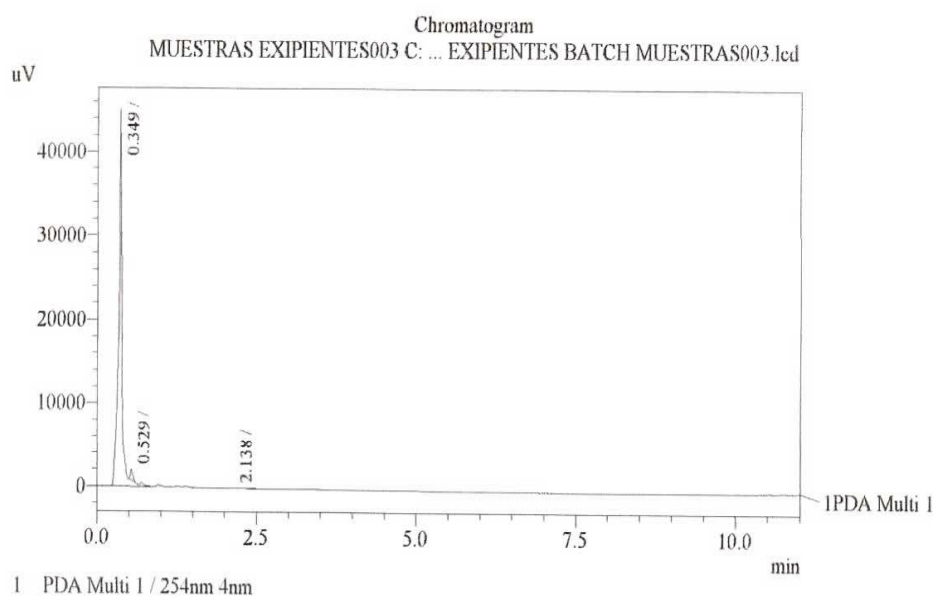
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Especificidad: edetato de sodio



Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS EXIPIENTES003
 Sample ID : UNK-0003
 Vial# : 3
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS003.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 26/08/2013 20:00:13
 Data Processed : 26/08/2013 20:11:16



VALIDACION CORTIPAN
 EDETATO DE SODIO
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

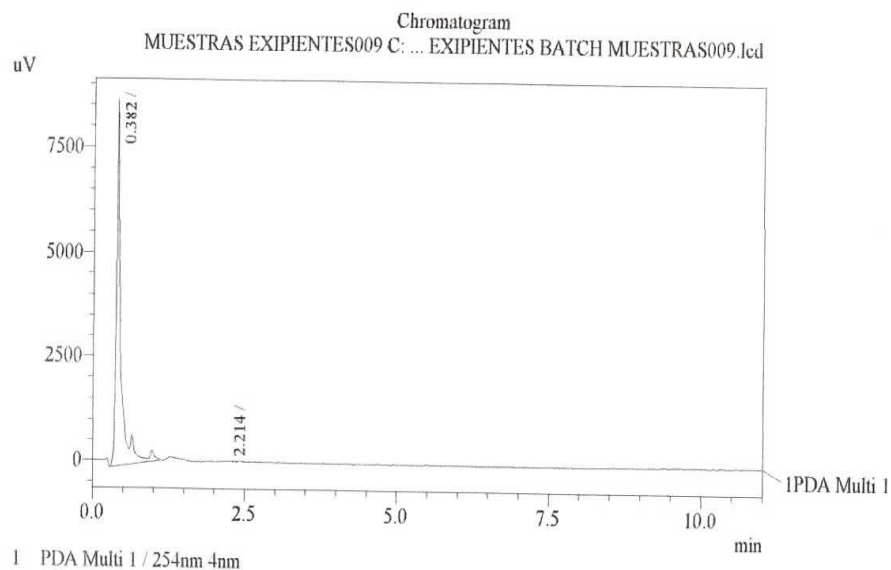
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Especificidad: sodio metasulfito



Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS EXIPIENTES009
 Sample ID : UNK-0009
 Vial#: 6
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS009.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 26/08/2013 21:09:14
 Data Processed : 26/08/2013 21:20:18



VALIDACION CORTIPAN
 SODIO METASULFITO
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

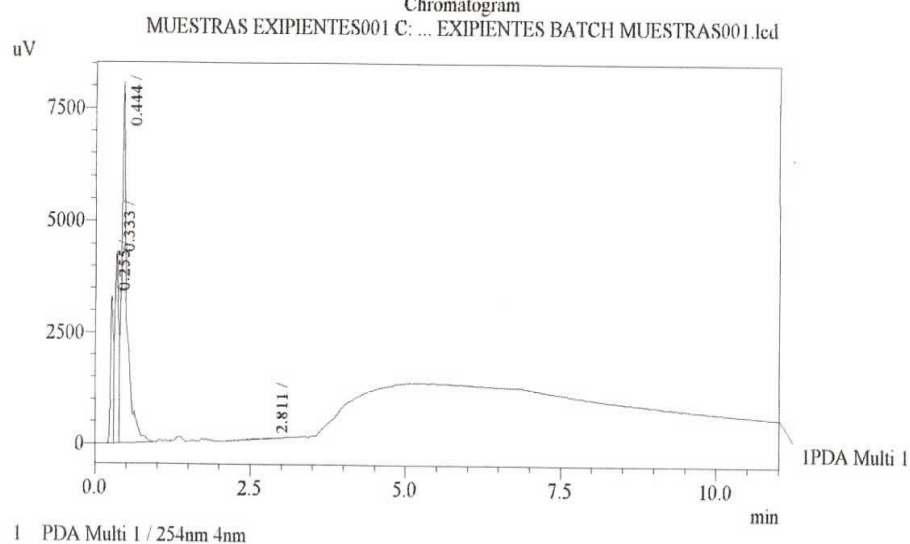
Especificidad: cloruro de benzalconio



Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS EXIPIENTES001
 Sample ID : UNK-0001
 Vial#: : 2
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS001.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 26/08/2013 19:37:11
 Data Processed : 26/08/2013 19:48:14

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN CLORURO DE BENZALCONIO INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Anexo N° 5. Cromatogramas de límite de cuantificación y detección de Betametasona dipropionato (4%, 6%, 8%, 10%)

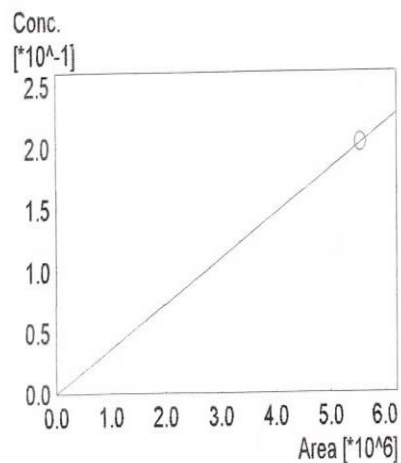
Estándar Betametasona dipropionato

27/08/2013 08:06:31 1 / 1

==== Shimadzu LCsolution Calibration Curve ====

<Calibration Curve>

ID# : 1
 Name : BETAMETASONA DIPROPIONATO
 Quantitative Method : External Standard
 Function : f(x)=Point to Point
 Rr1=1.0000000 Rr2=1.0000000
 MeanRF:3.64788e-008 RFSD:7.28022e-011 RFRSD:0.199574
 FitType : Point to Point
 ZeroThrough : Not Through
 WeightedRegression : None
 Detector Name : PDA



| # | Conc (Ratio) | Area | Area |
|---|--------------|-----------|---------|
| 1 | 0.202 | 5529106.8 | 5529107 |
| | | 5549630.8 | 5549631 |
| | | 5553217.4 | 5553217 |
| | | 5555242.2 | 5555242 |
| | | 5555060.0 | 5555060 |

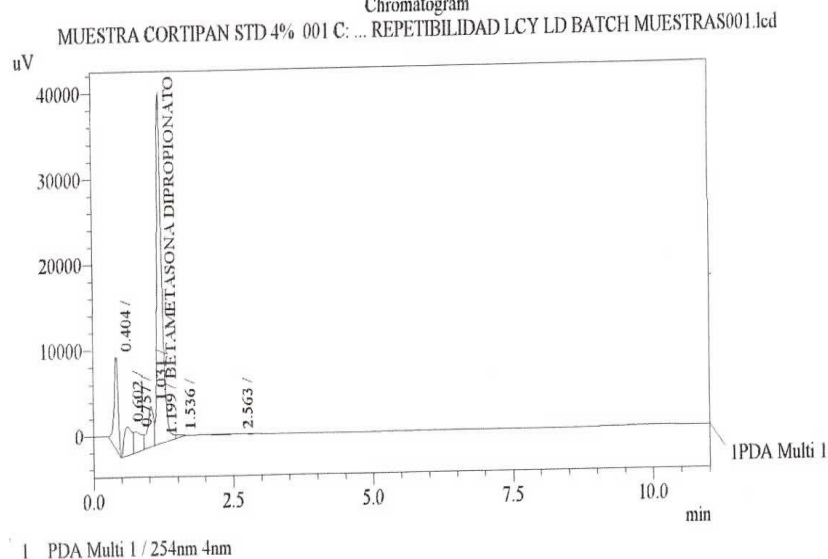
STD. 4%



Sample Information

0.008120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRA CORTIPAN STD 4% 001
 Sample ID : UNK-0001
 Vial#: 2
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS001.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 19/08/2013 19:05:17
 Data Processed : 22/08/2013 14:11:08

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN
 LIMITE DE CUANTIFICACION STANDAR 4%
 INYECCION 1

Quantitative Results

| PDA | | | | | |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.199 | 254628 | 41074 | 1.161 |

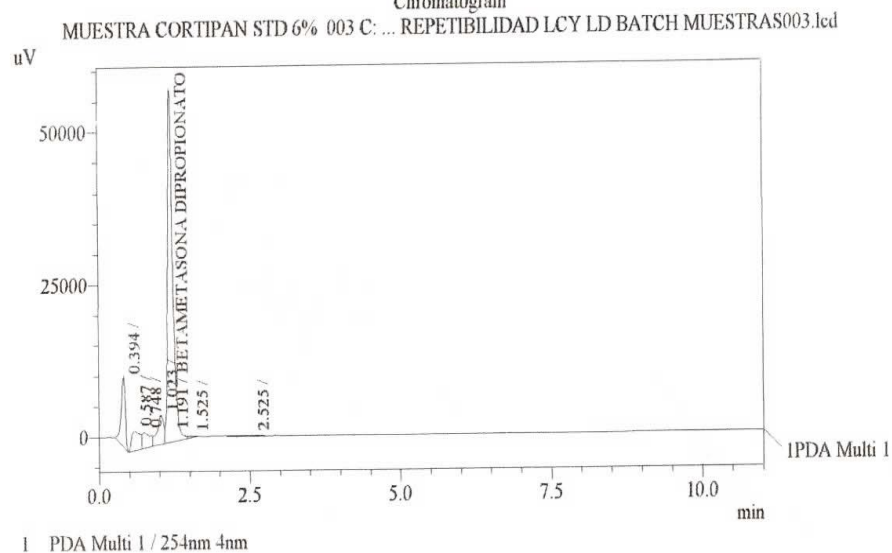
STD 6%



Sample Information

0.012120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRA CORTIPAN STD 6% 003
 Sample ID : UNK-0003
 Vial# : 3
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS003.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 19/08/2013 19:28:18
 Data Processed : 22/08/2013 14:11:11

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN
 LIMITE DE CUANTIFICACION STANDAR 6%
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.191 | 351070 | 58174 | 1.067 |

STD 8%

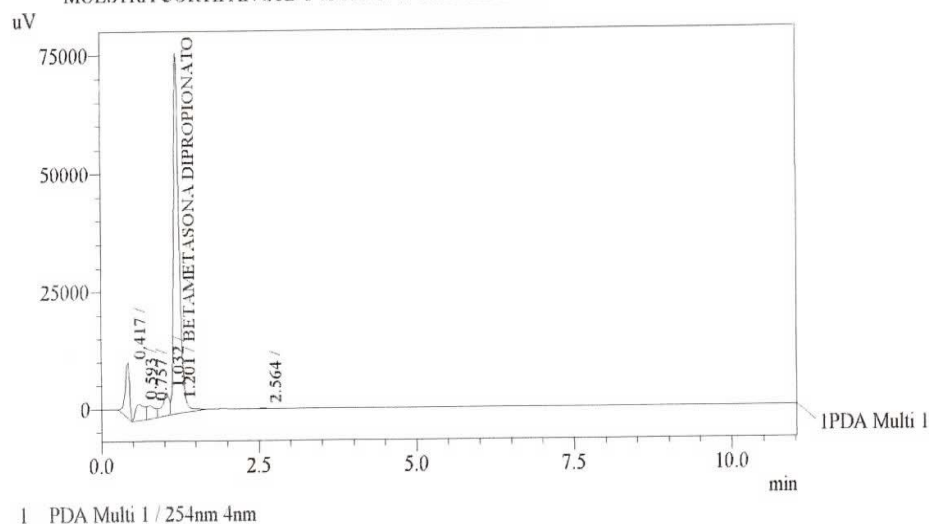


Sample Information

0.016120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRA CORTIPAN STD 8 % 005
 Sample ID : UNK-0005
 Vial# : 4
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS005.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 19/08/2013 19:51:21
 Data Processed : 22/08/2013 14:11:14

Chromatogram

MUESTRA CORTIPAN STD 8 % 005 C: ... REPETIBILIDAD LCY LD BATCH MUESTRAS005.lcd



VALIDACION CORTIPAN
 LIMITE DE CUANTIFICACION STANDAR 8%
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.201 | 463760 | 76559 | 1.057 |

STD 10%

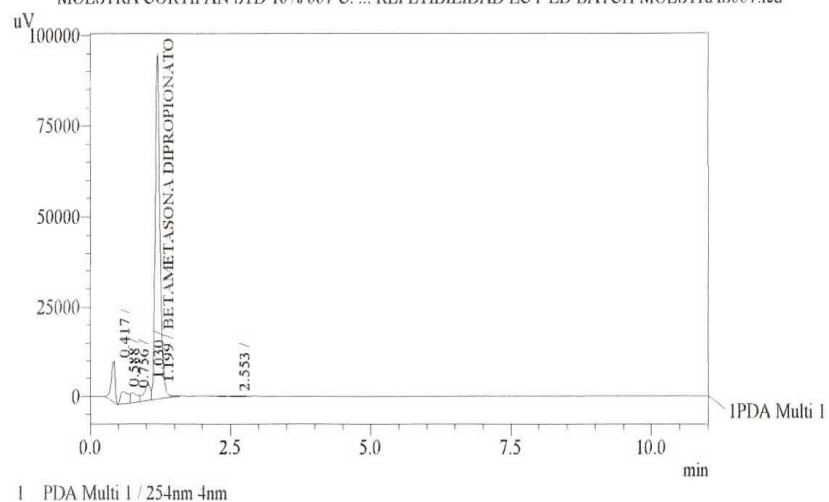


Sample Information

0.02120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRA CORTIPAN STD 10% 007
 Sample ID : UNK-0007
 Vial#: 5
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS007.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 19/08/2013 20:14:23
 Data Processed : 22/08/2013 14:11:17

Chromatogram

MUESTRA CORTIPAN STD 10% 007 C: ... REPETIBILIDAD LCY LD BATCH MUESTRAS007.lcd



VALIDACION CORTIPAN
 LIMITE DE CUANTIFICACION STANDAR 10%
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.199 | 567264 | 95933 | 1.035 |

MUESTRA CORTIPAN 4%

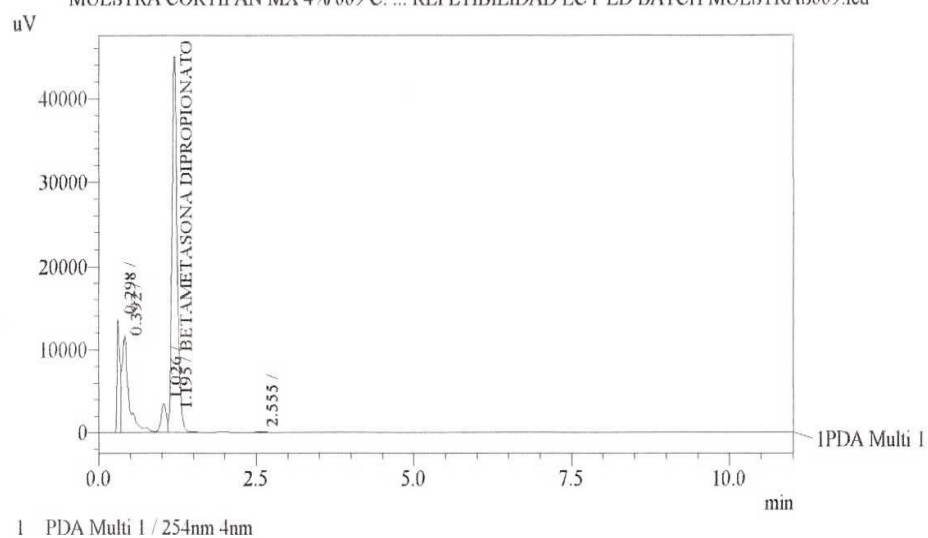


Sample Information

0.008120/Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRA CORTIPAN MX 4% 009
 Sample ID : UNK-0009
 Vial#: 6
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS009.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 19/08/2013 20:37:25
 Data Processed : 22/08/2013 14:11:20

Chromatogram

MUESTRA CORTIPAN MX 4% 009 C: ... REPETIBILIDAD LCY LD BATCH MUESTRAS009.lcd



VALIDACION CORTIPAN
 LIMITE DE CUANTIFICACION MUESTRA 4%
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.195 | 264620 | 44980 | 1.207 |

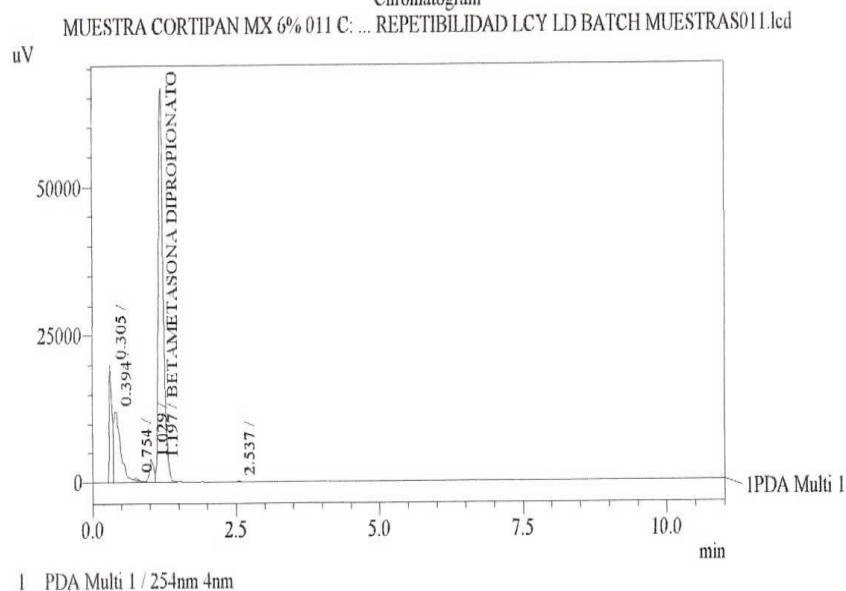
MUESTRA CORTIPAN 6%



Sample Information

0.012120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRA CORTIPAN MX 6% 011
 Sample ID : UNK-0011
 Vial# : 7
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS011.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 19/08/2013 21:00:25
 Data Processed : 22/08/2013 14:11:23

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN
 LIMITE DE CUANTIFICACION MUESTRA 6%
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.197 | 386668 | 66677 | 1.175 |

MUESTRA CORTIPAN 8%

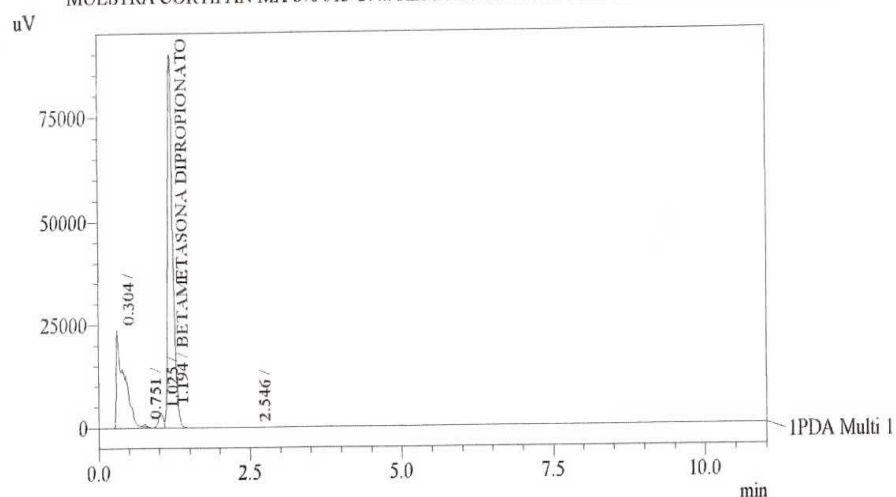


Sample Information

0.016120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRA CORTIPAN MX 8% 013
 Sample ID : UNK-0013
 Vial# : 8
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS013.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 19/08/2013 21:23:27
 Data Processed : 22/08/2013 14:11:26

Chromatogram

MUESTRA CORTIPAN MX 8% 013 C: ... REPETIBILIDAD LCY LD BATCH MUESTRAS013.lcd



1 PDA Multi 1 / 254nm 4nm

VALIDACION CORTIPAN
 LIMITE DE CUANTIFICACION MUESTRA 8%
 INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.194 | 524223 | 89944 | 1.195 |

MUESTRA CORTIPAN 10%

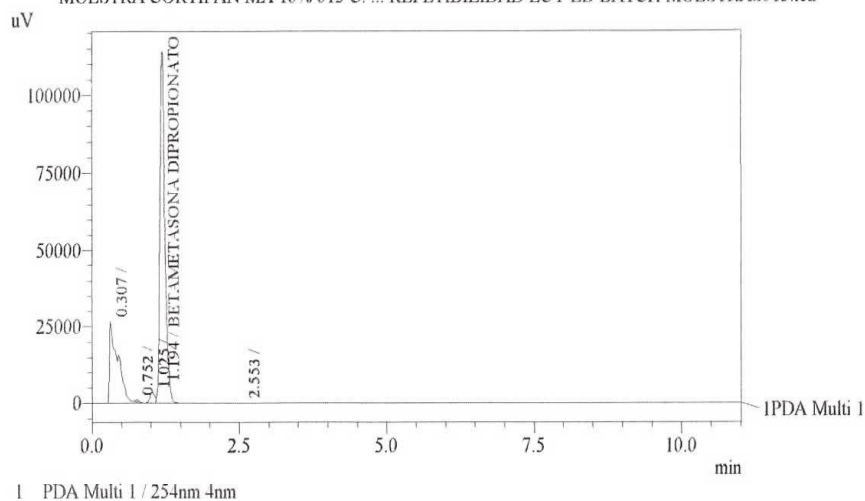


Sample Information

0.02120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRA CORTIPAN MX 10% 015
 Sample ID : UNK-0015
 Vial#: 9
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS015.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 19/08/2013 21:46:29
 Data Processed : 22/08/2013 14:11:29

Chromatogram

MUESTRA CORTIPAN MX 10% 015 C: ... REPETIBILIDAD LCY LD BATCH MUESTRAS015.lcd



VALIDACION CORTIPAN LIMITE DE CUANTIFICACION MUESTRA 10% INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.194 | 663683 | 114115 | 1.211 |

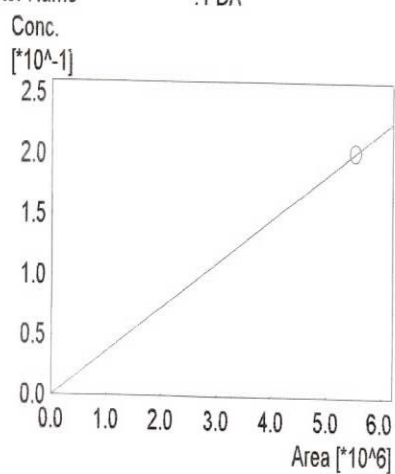
Anexo N° 6. Cromatogramas de límite de cuantificación y detección de Betametasona dipropionato (10%, 20%, 40%, 50%)

Estándar betametasona dipropionato

==== Shimadzu Lcsolution Calibration Curve ====

<Calibration Curve>

ID# : 1
 Name : BETAMETASONA DIPROPIONATO
 Quantitative Method : External Standard
 Function : f(x)=Point to Point
 Rr1=1.0000000 Rr2=1.0000000
 MeanRF:3.67653e-008 RFSD:1.95782e-010 RFRSD:0.532518
 FitType : Point to Point
 ZeroThrough : Not Through
 WeightedRegression : None
 Detector Name : PDA

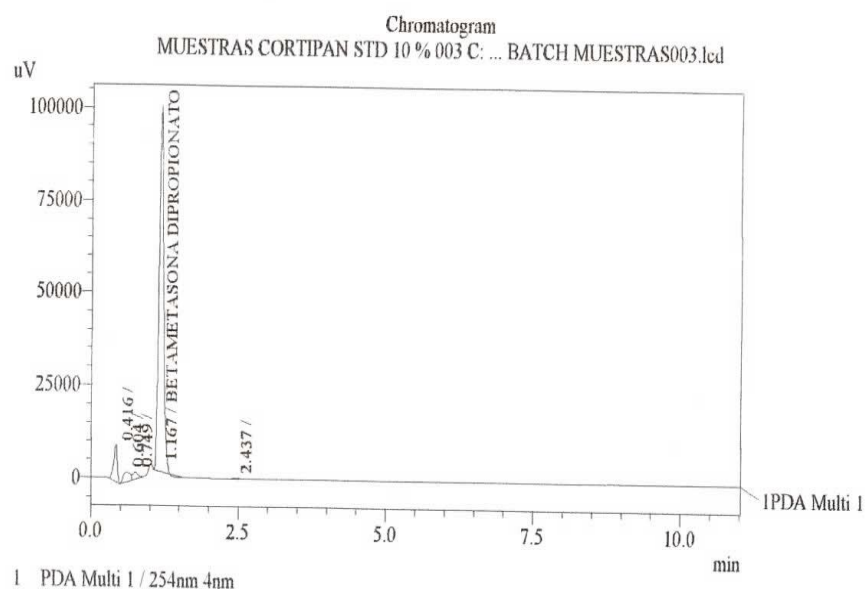


| # | Conc (Ratio) | Area | Area |
|---|--------------|-----------|---------|
| 1 | 0.203 | 5486383.1 | 5486383 |
| | | 5492804.5 | 5492805 |
| | | 5542392.9 | 5542393 |
| | | 5543341.4 | 5543341 |
| | | 5543276.9 | 5543277 |

STD. 10%



Sample Information
 0.02120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN STD 10 % 003
 Sample ID : UNK-0003
 Vial# : 3
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS003.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 20/08/2013 18:14:57
 Data Processed : 22/08/2013 14:30:08



VALIDACION CORTIPAN
 LIM. CUANTIFICACION Y DETECCION
 STD 10% INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.167 | 540213 | 98610 | 0.993 |

STD. 20%

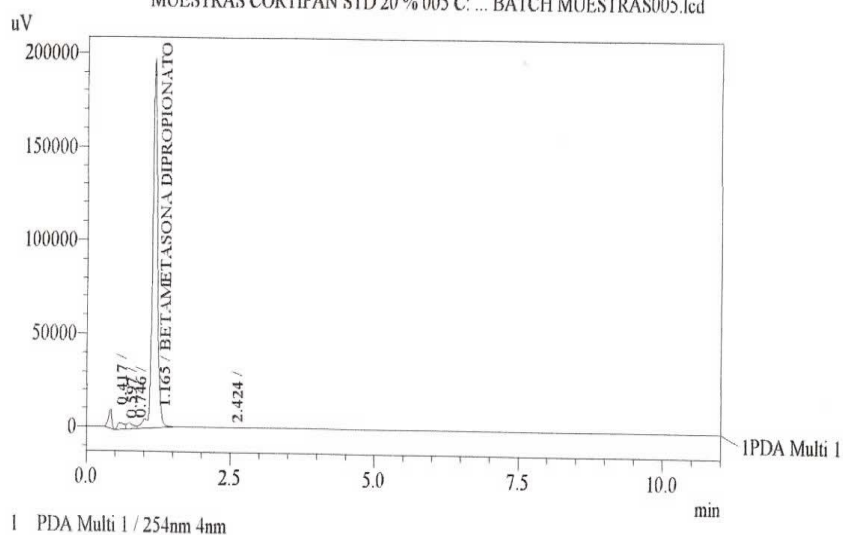


Sample Information

0.04120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN STD 20 % 005
 Sample ID : UNK-0005
 Vial# : 4
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS005.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 20/08/2013 18:37:59
 Data Processed : 22/08/2013 14:30:11

Chromatogram

MUESTRAS CORTIPAN STD 20 % 005 C: ... BATCH MUESTRAS005.lcd



VALIDACION CORTIPAN
 LIM. CUANTIFICACION Y DETECCION
 STD 20% INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.165 | 1159061 | 197678 | 1.065 |

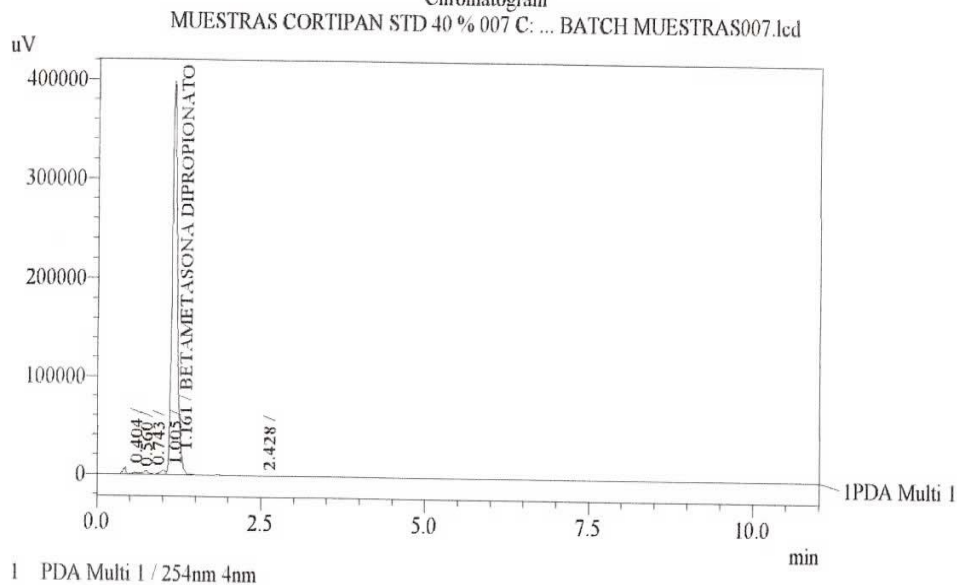
STD. 40%



Sample Information

0.08120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN STD 40 % 007
 Sample ID : UNK-0007
 Vial#: 5
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS007.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 20/08/2013 19:00:59
 Data Processed : 22/08/2013 14:30:14

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN
 LIM. CUANTIFICACION Y DETECCION
 STD 40% INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

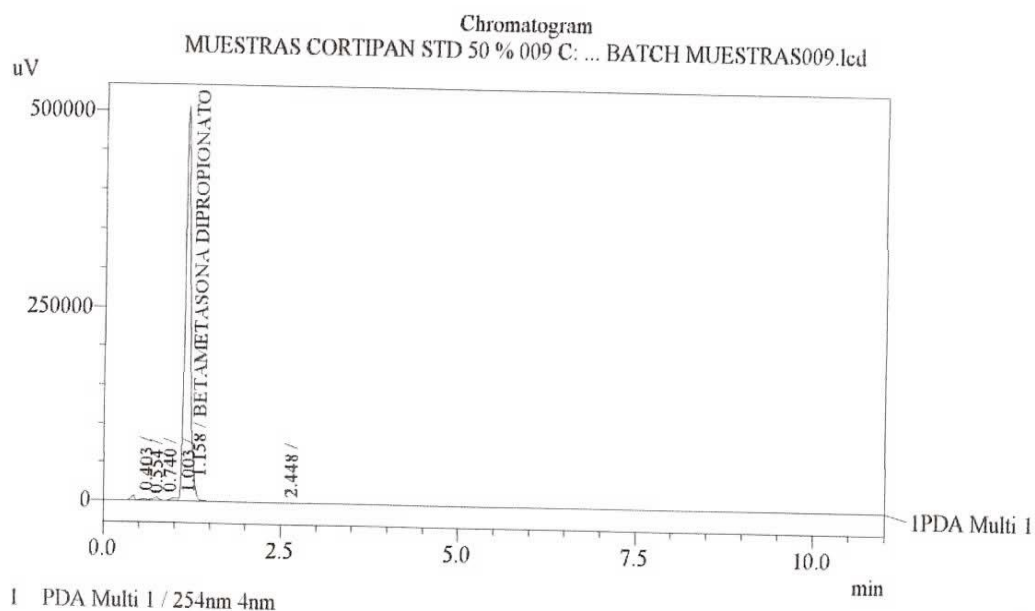
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.161 | 2194323 | 397994 | 1.008 |

STD. 50%



0.1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN STD 50 % 009
 Sample ID : UNK-0009
 Vial# : 6
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS009.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 20/08/2013 19:23:58
 Data Processed : 22/08/2013 14:30:17

Sample Information



VALIDACION CORTIPAN
 LIM. CUANTIFICACION Y DETECCION
 STD 50% INYECCION 1

Quantitative Results

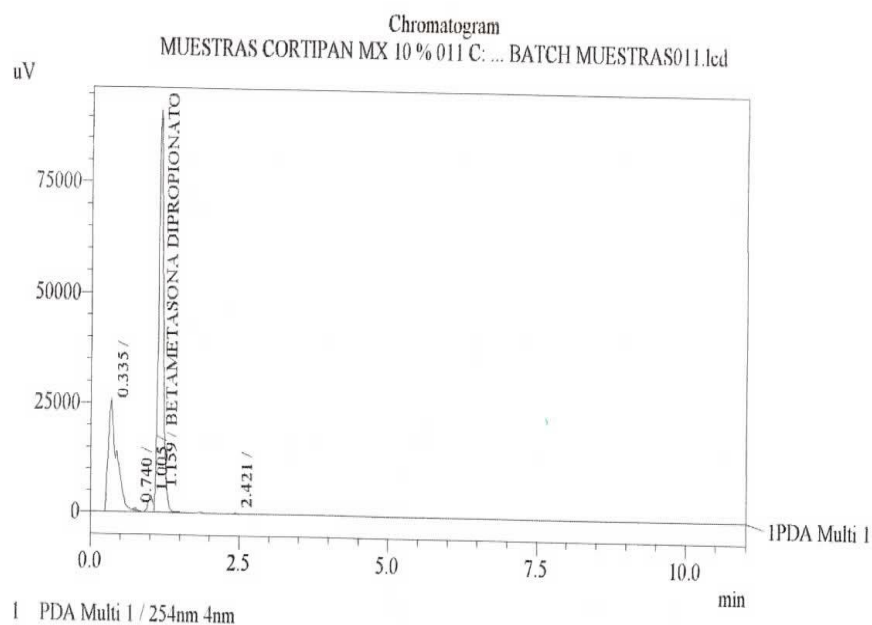
PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.158 | 2735685 | 505626 | 1.006 |

MUESTRAS CORTIPAN 10%



Sample Information
 0.02120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN MX 10 % 011
 Sample ID : UNK-0011
 Vial# : 7
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS011.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 20/08/2013 19:46:59
 Data Processed : 22/08/2013 14:30:20



VALIDACION CORTIPAN
 LIM. CUANTIFICACION Y DETECCION
 MX 10% INYECCION 1

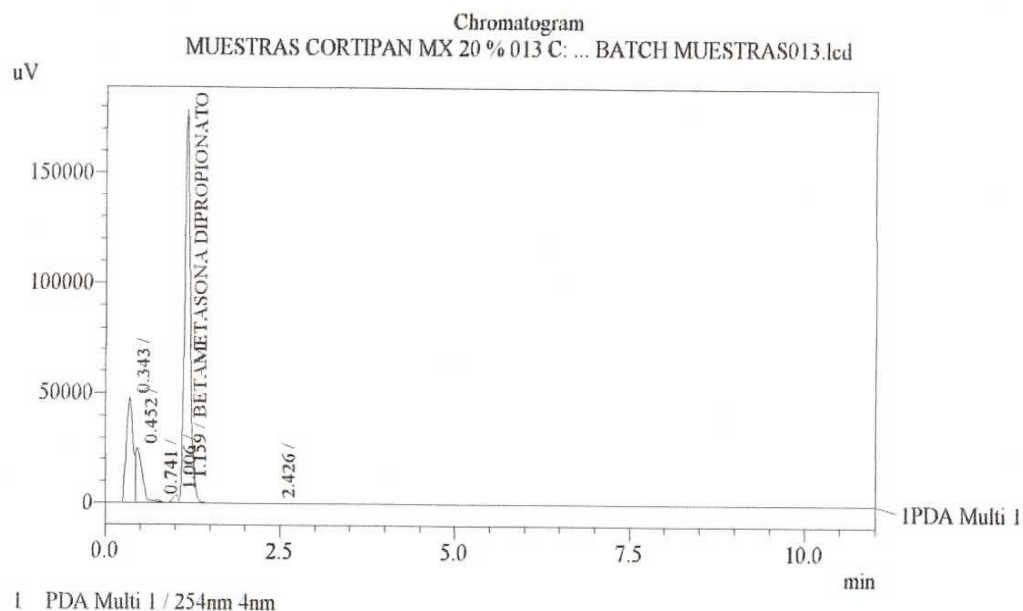
Quantitative Results

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.159 | 522955 | 91440 | 0.961 |

MUESTRAS CORTIPAN 20%



Sample Information
 0.04120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN MX 20 % 013
 Sample ID : UNK-0013
 Vial# : 8
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS013.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 20/08/2013 20:09:59
 Data Processed : 22/08/2013 14:30:23



VALIDACION CORTIPAN
 LIM. CUANTIFICACION Y DETECCION
 MX 20% INYECCION 1

Quantitative Results

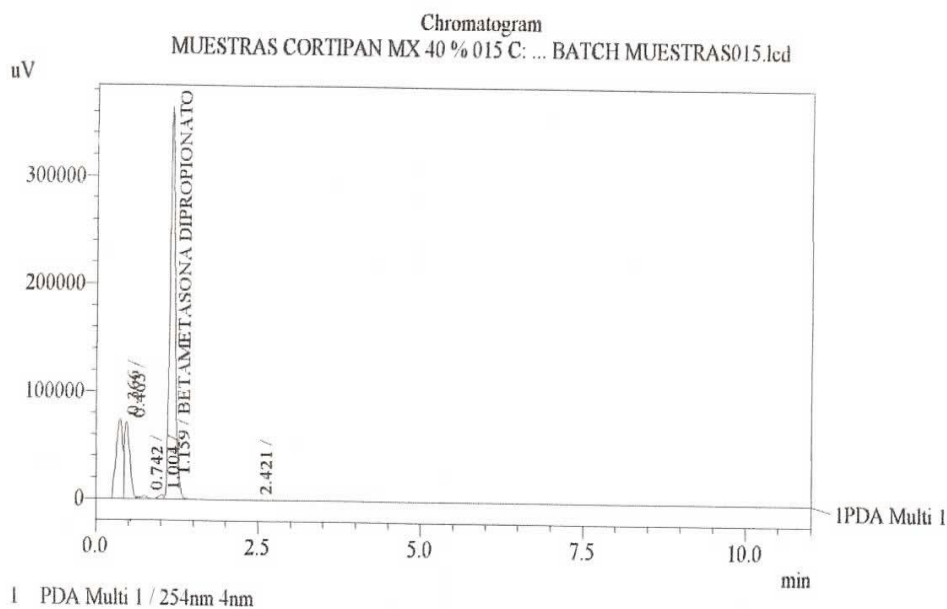
PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.159 | 1019196 | 178668 | 0.937 |

MUESTRAS CORTIPAN 40%



Sample Information
 0.08120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN MX 40 % 015
 Sample ID : UNK-0015
 Vial# : 9
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS015.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 20/08/2013 20:33:02
 Data Processed : 22/08/2013 14:30:27



VALIDACION CORTIPAN
 LIM. CUANTIFICACION Y DETECCION
 MX 40% INYECCION 1

Quantitative Results

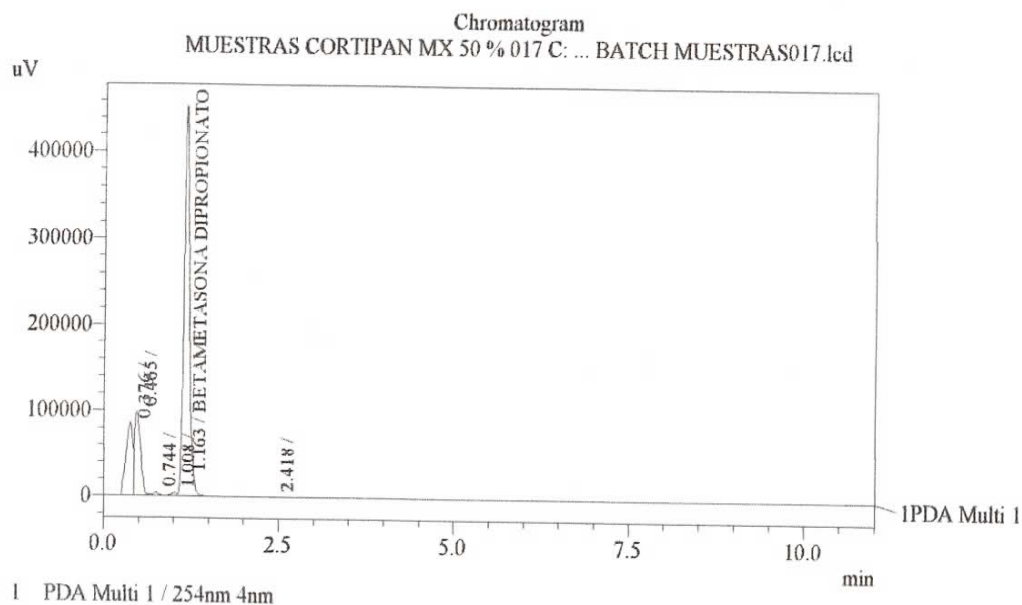
PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.159 | 2034797 | 363827 | 0.935 |

MUESTRAS CORTIPAN 50%



Sample Information
 0.1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN MX 50 % 017
 Sample ID : UNK-0017
 Vial# : 10
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS017.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA DIPROPIONATO.lcm
 Batch Filename : batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 20/08/2013 20:56:06
 Data Processed : 22/08/2013 14:30:30



VALIDACION CORTIPAN
 LIM. CUANTIFICACION Y DETECCION
 MX 50% INYECCION 1

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | BETAMETASONA DIPRO | 1.163 | 2543018 | 452897 | 0.935 |

Anexo N°7. Certificado de Betametasona Sodio Fosfato



AN ISO 9001:2008 COMPANY

Tel.: +91-251-2205010
+91-251-2325183
Fax: +91-251-2325180
Website: www.yashicapharma.com
E-mail: sales@yashicapharma.com



AN ISO 9001:2008 COMPANY

Corporate Office:
Off. No. 11-12,
Shubham Apartment, Syndicate,
Kalyan (W), Dist. Thane 421 301.
Maharashtra State, India.

CERTIFICATE OF ANALYSIS

| NAME OF PRODUCT: BETAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE | | BATCH NO: MLBSP-010113 |
|---|--|--|
| MFG DATE : 01/2013 | | EXP DATE : 12/2015 |
| | | DATE : 14.01.2013 |
| TEST | SPECIFICATION | RESULT |
| Description | White to practically white odorless Powder | Complies |
| Solubility | Freely soluble in water, & in Methanol, Practically insoluble in Acetone & Chloroform | Complies |
| Identification | | |
| A- By IR | To comply | Complies |
| B- By TLC | To comply | Complies |
| C- By Chemically | To comply | Complies |
| Specific Rotation (10mg/ml in water) | +99° to +105° (on anhydrous basis) | 101.42° (on anhydrous basis) |
| Limit of Phosphate ions | NMT 1.0% w/w | Less than 1.0%w/w |
| Limit of free Betamethsone | NMT 1.0% | 0.13% |
| Water | NMT 10.0%w/w | 7.72%w/w |
| Assay | 97% to 103% w/w of C ₂₂ H ₂₈ FN ₂ O ₈ P (on anhydrous basis) | 99.13%w/w of C ₂₂ H ₂₈ FN ₂ O ₈ P (on anhydrous basis) |

REMARK: The product Complies as per USP-32 specification.


**APPROVED BY
QUALITY CONTROL**



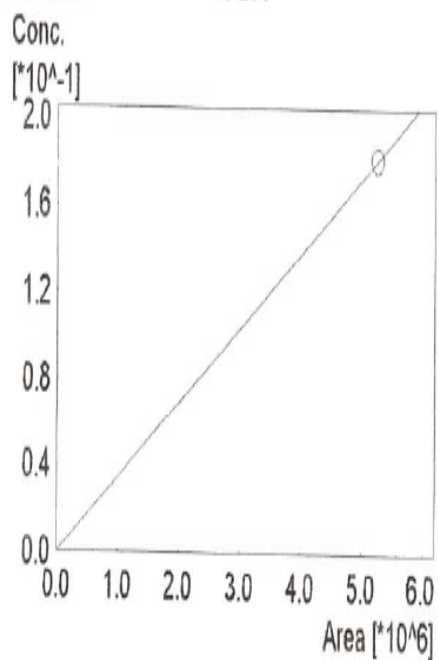
Anexo N°8. Cromatogramas de especificidad de Betametasona sodio fosfato

Cromatograma del Estándar de Betametasona sodio fosfato

==== Shimadzu LCsolution Calibration Curve ====

<Calibration Curve>

ID# : 1
 Name : Beta. Sodio fosfato
 Quantitative Method : External Standard
 Function : f(x)=Point to Point
 Rr1=1.0000000 Rr2=1.0000000
 MeanRF:3.43811e-008 RFSD:1.21546e-010 RFRSD:0.353525
 FitType : Point to Point
 ZeroThrough : Not Through
 WeightedRegression : None
 Detector Name : PDA

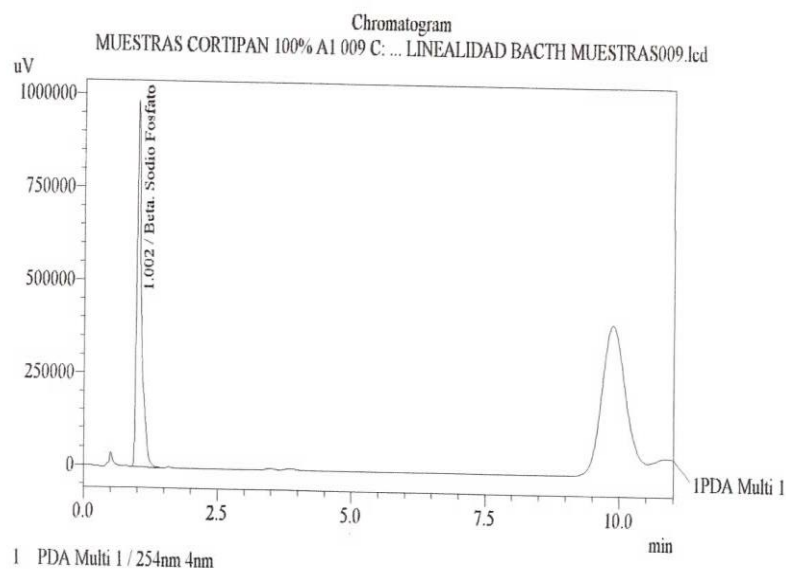


| # | Conc (Ratio) | Area | Area |
|---|--------------|-----------|---------|
| 1 | 0.181 | 5266809.6 | 5266810 |
| | | 5260475.4 | 5260475 |
| | | 5259146.1 | 5259146 |
| | | 5293828.4 | 5293828 |
| | | 5242578.2 | 5242578 |

Especificidad: muestra al 100%



Sample Information
 0.1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN 100% A1 009
 Sample ID : UNK-0009
 Vial# : 10
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BACTH MUESTRAS009.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : BACH COMPLETO.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 10/09/2013 18:42:55
 Data Processed : 19/09/2013 10:45:09



VALIDACION CORTIPAN
 BETAMETASONA SODIO FOSFATO
 ESPECIFICIDAD - MX1 100%

Quantitative Results

PDA

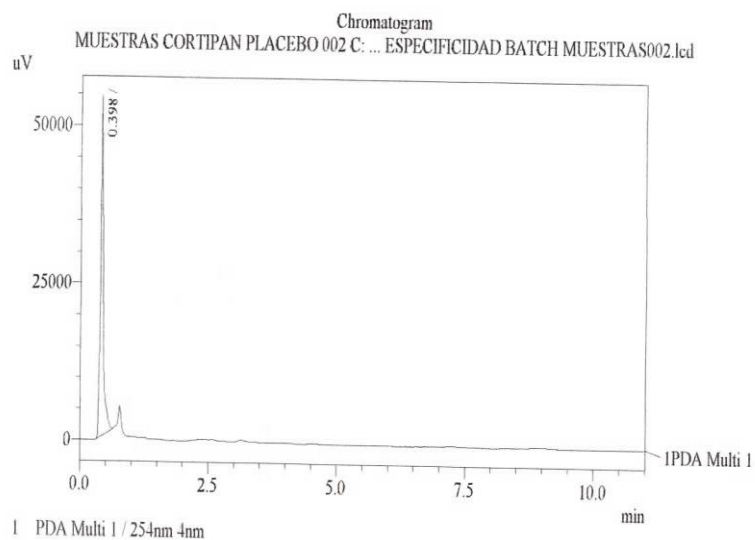
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio Fosfato | 1.002 | 6148842 | 985272 | 1.958 |

Especificidad: Placebo



Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN PLACEBO 002
 Sample ID : UNK-0002
 Vial# : 3
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS002.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 03/09/2013 12:26:23
 Data Processed : 19/09/2013 10:11:19



VALIDACION CORTIPAN ESPECIFICIDAD PLACEBO

Quantitative Results

PDA

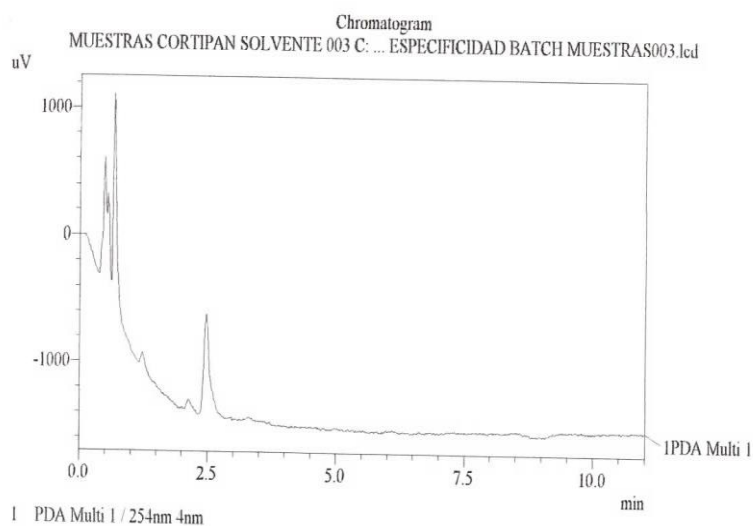
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Especificidad: Solvente KH₂PO₄ 0.07M: Metanol (40:60)



Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN SOLVENTE 003
 Sample ID : UNK-0003
 Vial#: 4
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BATCH MUESTRAS003.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 03/09/2013 12:37:53
 Data Processed : 19/09/2013 10:11:20



VALIDACION CORTIPAN BETAMETASONA SODIO FOSFATO ESPECIFICIDAD - SOLVENTE

Quantitative Results

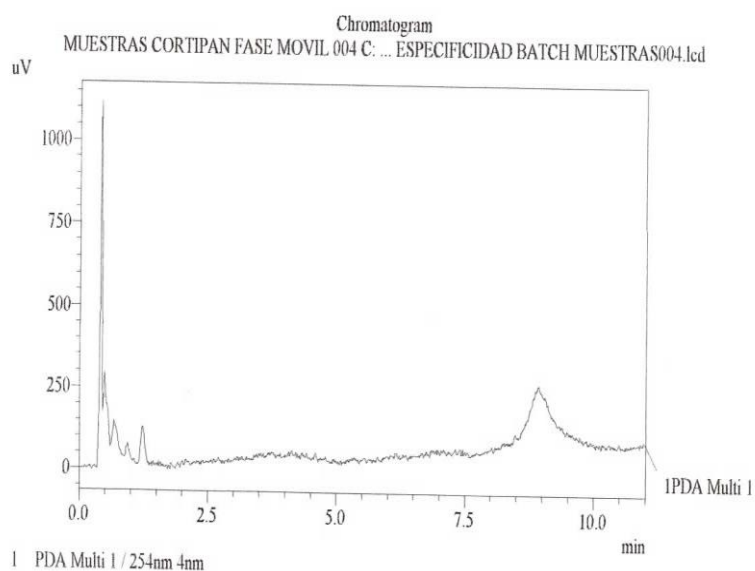
| PDA | | | | | |
|-----|---------------------|-----------|------|--------|-------|
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Especificidad: fase móvil



Sample Information

1120: Acquired by : Admin
Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN FASE MOVIL 004
Sample ID : UNK-0004
Vial#: 5
Injection Volume : 20 uL
Data Filename : BATCH MUESTRAS004.lcd
Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
Batch Filename : Batch completo.lcb
Report Filename : Default.lcr
Date Acquired : 03/09/2013 12:49:25
Data Processed : 19/09/2013 10:11:20



VALIDACION CORTIPAN
BETAMETASONA SODIO FOSFATO
ESPECIFICIDAD - FASE MOVIL

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

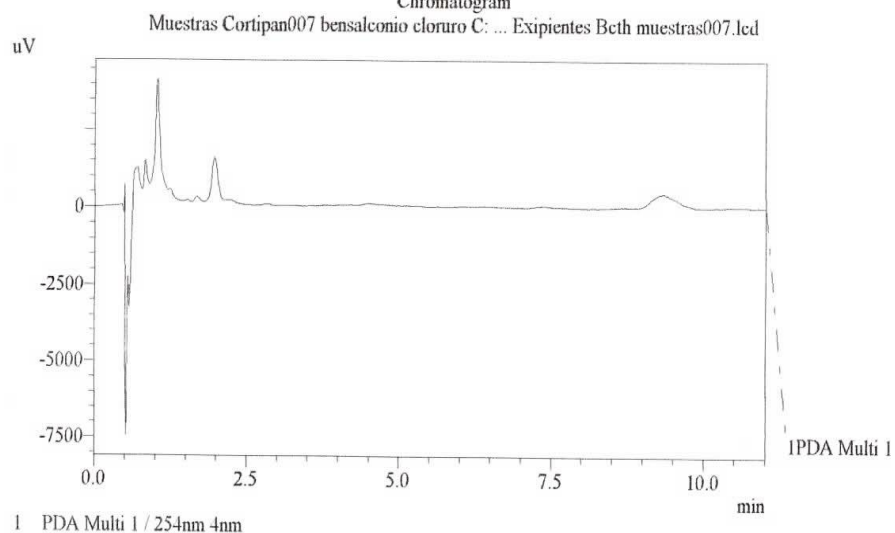
Especificidad: benzalconio cloruro



Sample Information

1120 Acquired by : Admin
Sample Name : Muestras Cortipan007 benzalconio cloruro
Sample ID : UNK-0007
Vial# : 8
Injection Volume : 20 uL
Data Filename : Beth muestras007.lcd
Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
Batch Filename : BATCH COMPLETO.lcb
Report Filename : Default.lcr
Date Acquired : 16/09/2013 13:23:53
Data Processed : 18/09/2013 10:36:56

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN BETAMETASONA SODIO FOSFATO Cloruro de Benzalconio

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | Beta.Sodio fosfato | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

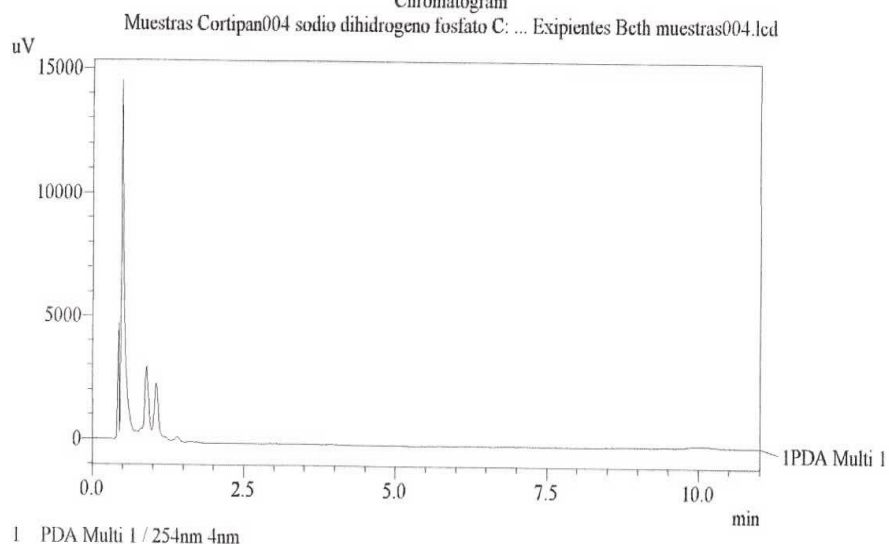
Especificidad: sodio dihidrogeno fosfato



Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : Muestras Cortipan004 sodio dihidrogeno fosfato
 Sample ID : UNK-0004
 Vial# : 5
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : Beth muestras004.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : BATCH COMPLETO.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 16/09/2013 12:49:21
 Data Processed : 19/09/2013 11:39:21

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN BETAMETASONA SODIO FOSFATO ESPECIFICIDAD - SODIO DIHIDROGENO FOSFATO

Quantitative Results

PDA

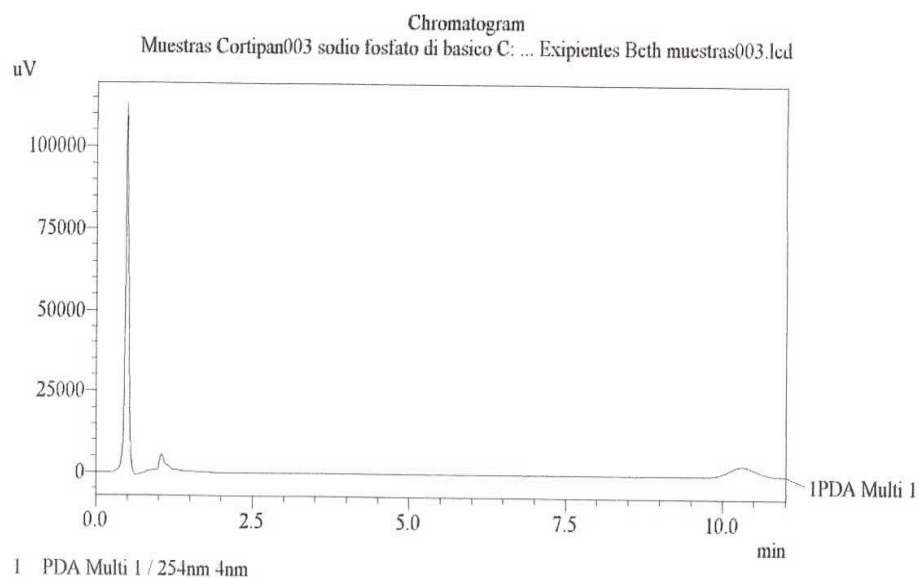
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Especificidad: sodio fosfato di básico



Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : Muestras Cortipan003 sodio fosfato di basico
 Sample ID : UNK-0003
 Vial# : 4
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : Beth muestras003.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : BATCH COMPLETO.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 16/09/2013 12:37:51
 Data Processed : 19/09/2013 11:39:20



VALIDACION CORTIPAN
 BETAMETASONA SODIO FOSFATO
 ESPECIFICIDAD - SODIO FASFATO DIBASICO

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Especificidad: sodio metasulfito

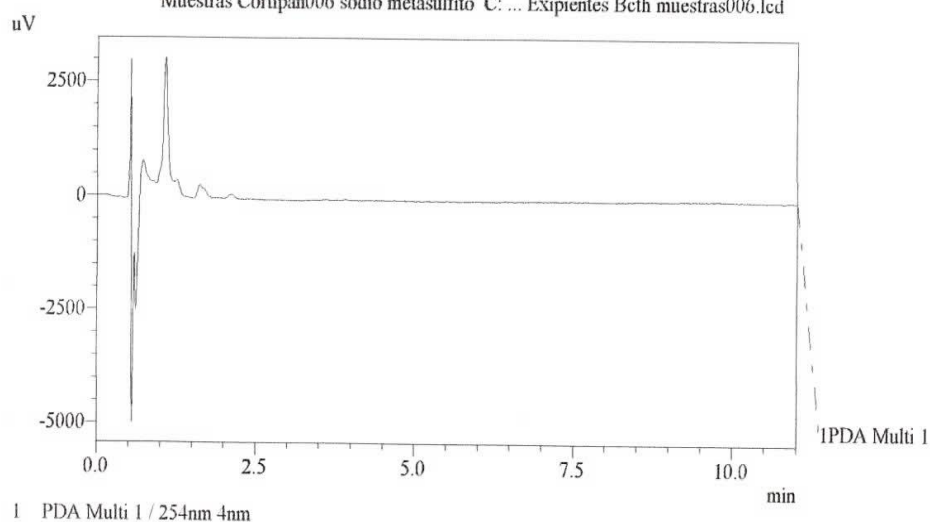


Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : Muestras Cortipan006 sodio metasulfito
 Sample ID : UNK-0006
 Vial# : 7
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : Bch muestras006.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : BATCH COMPLETO.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 16/09/2013 13:12:22
 Data Processed : 18/09/2013 10:36:56

Chromatogram

Muestras Cortipan006 sodio metasulfito C: ... Exipientes Bch muestras006.lcd



VALIDACION CORTIPAN BETAMETASONA SODIO FOSFATO Sodio Metasulfito

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | Beta.Sodio fosfato | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

Especificidad: edetato di sódico

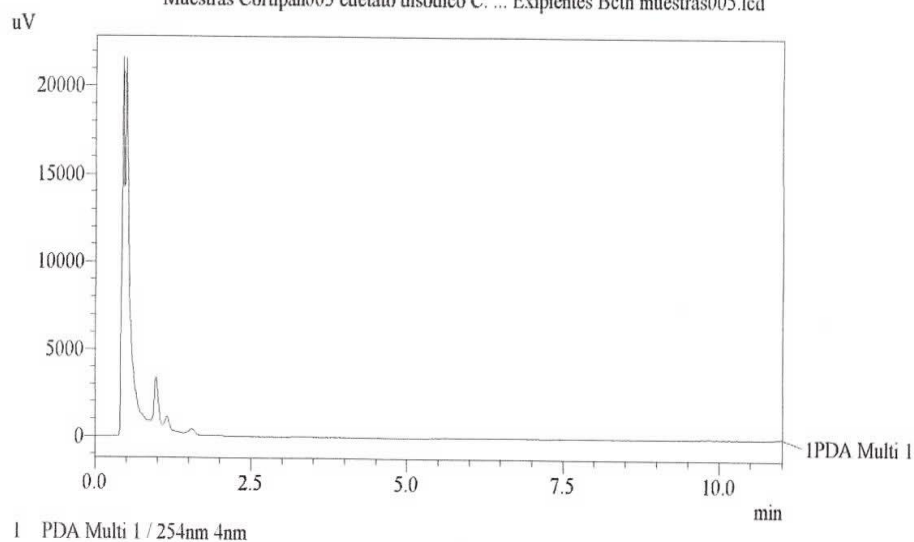


Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : Muestras Cortipan005 edetato disodico
 Sample ID : UNK-0005
 Vial# : 6
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : Bcth muestras005.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : BATCH COMPLETO.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 16/09/2013 13:00:52
 Data Processed : 18/09/2013 10:36:55

Chromatogram

Muestras Cortipan005 edetato disodico C: ... Exipientes Bcth muestras005.lcd



VALIDACION CORTIPAN
 BETAMETASONA SODIO FOSFATO
 Edetato disodico

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | Beta.Sodio fosfato | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

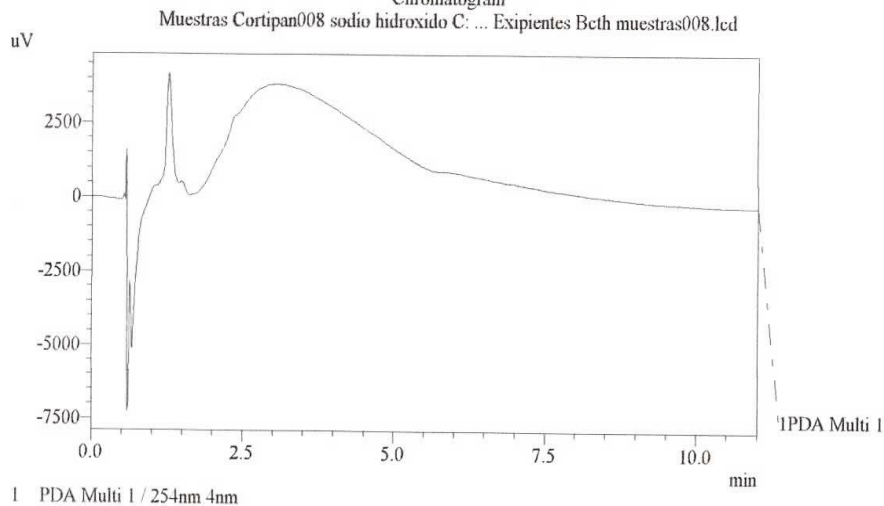
Especificidad: sodio hidróxido



Sample Information

1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : Muestras Cortipan008 sodio hidroxido
 Sample ID : UNK-0008
 Vial# : 9
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : Beth muestras008.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : BATCH COMPLETO.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 16/09/2013 13:35:24
 Data Processed : 18/09/2013 10:36:57

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN BETAMETASONA SODIO FOSFATO Sodio Hidroxido

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|--------------------|-----------|------|--------|-------|
| 1 | Beta.Sodio fosfato | 0.000 | 0 | 0 | 0.000 |

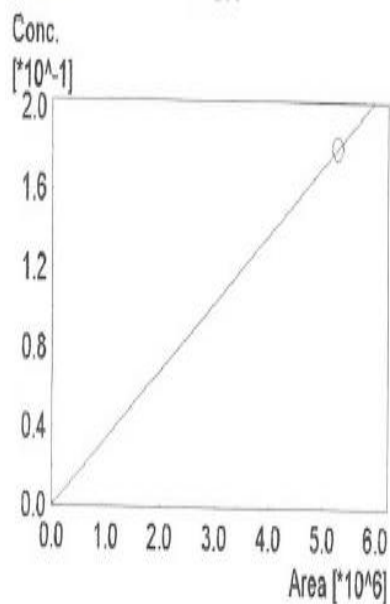
Anexo N° 9. Cromatogramas de límite de cuantificación y detección de Betametasona sodio fosfato

Estándar de Betametasona Sodio Fosfato

==== Shimadzu LCsolution Calibration Curve ====

<Calibration Curve>

ID# : 1
 Name : Beta. Sodio fosfato
 Quantitative Method : External Standard
 Function : f(x)=Point to Point
 Rr1=1.0000000 Rr2=1.0000000
 MeanRF:3.43235e-008 RFSD:8.66789e-011 RFRSD:0.252536
 FitType : Point to Point
 ZeroThrough : Not Through
 WeightedRegression : None
 Detector Name : PDA

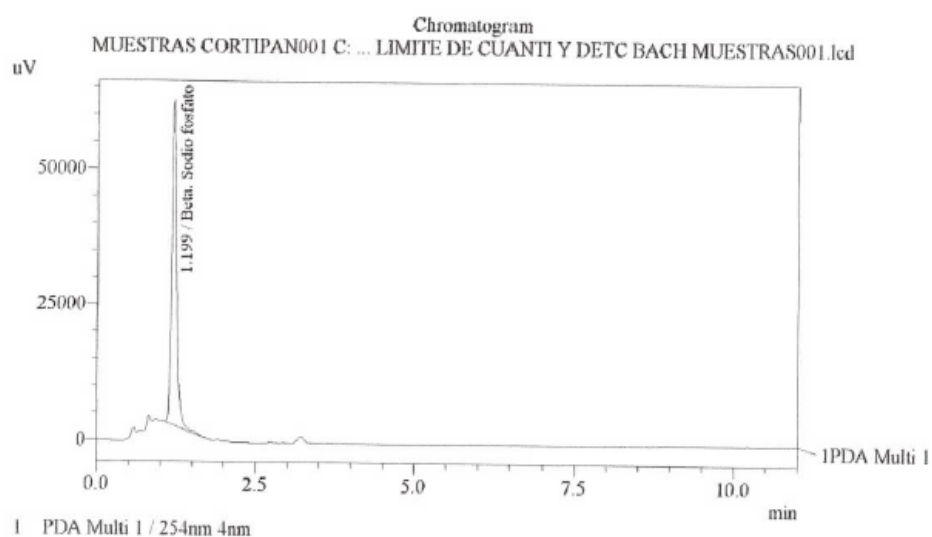


| # | Conc (Ratio) | Area | Area |
|---|--------------|-----------|---------|
| 1 | 0.181 | 5287759.1 | 5287759 |
| | | 5285672.9 | 5285673 |
| | | 5273081.7 | 5273082 |
| | | 5261727.0 | 5261727 |
| | | 5258694.9 | 5258695 |

Límite de cuantificación y detección Betametasona sodio fosfato 4%



Sample Information
 0.008120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN001
 Sample ID : UNK-0001
 Vial# : 2
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BACH MUESTRAS001.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.leb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 04/09/2013 15:07:27
 Data Processed : 19/09/2013 11:23:23



VALIDACION CORTIPAN
 BETAMETASONA SODIO FOSFATO
 LIMITE DE CUANTIFICACION Y DETECCION - STD 4%

Quantitative Results

PDA

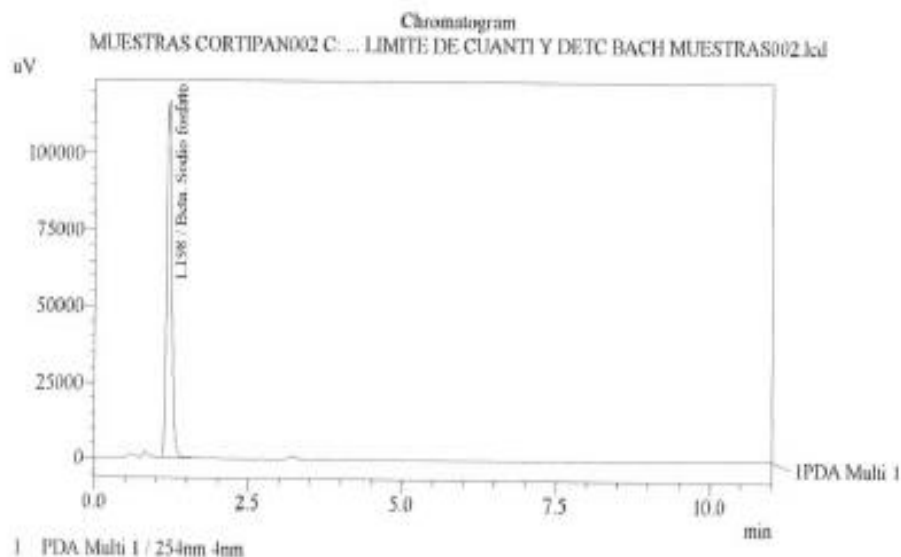
| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 1.199 | 333878 | 59681 | 1.152 |

Límite de cuantificación y detección Betametasona sodio fosfato 10%



Sample Information

0.02120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN002
 Sample ID : UNK-0002
 Vial# : 3
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BACH MUESTRAS002.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.ltr
 Date Acquired : 04/09/2013 15:18:58
 Date Processed : 19/09/2013 11:23:24



VALIDACION CORTIPAN
 BETAMETASONA SODIO FOSFATO
 LIMITE DE CUANTIFICACION Y DETECCION - STD 10%

Quantitative Results

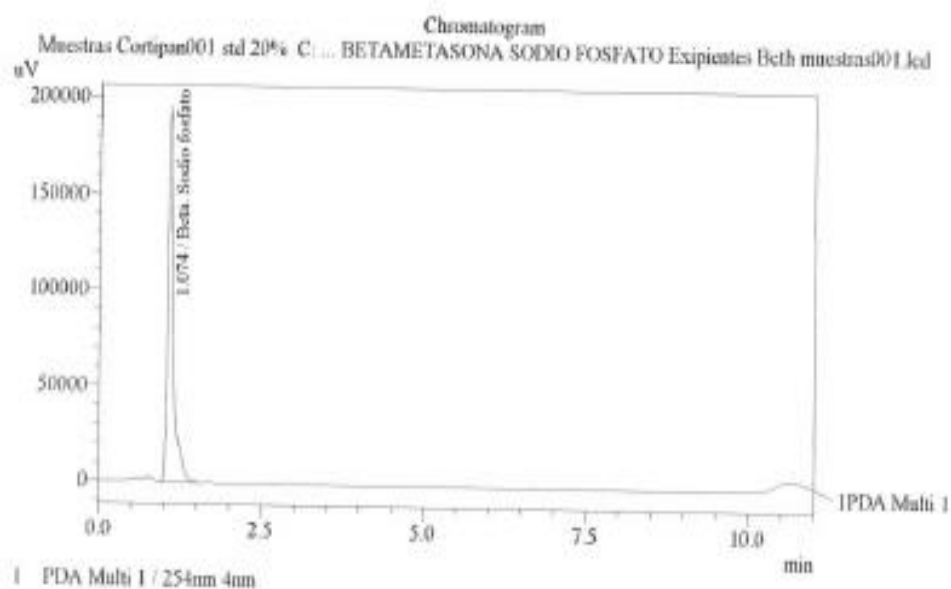
PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|--------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 1.198 | 638571 | 117332 | 0.881 |

Límite de cuantificación y detección Betametasona sodio fosfato 20%



Sample Information
 0.02120 Acquired by : Admin
 Sample Name : Muestras Cortipan001 std 20%
 Sample ID : UNK-0001
 Vial# : 2
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : Both muestras001.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : BATCH COMPLETO.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 16/09/2013 12:14:49
 Data Processed : 19/09/2013 11:39:18



VALIDACION CORTIPAN
 BETAMETASONA SODIO FOSFATO
 LIMITE DE CUANTIFICACION Y DETECCION - STD 20%

Quantitative Results

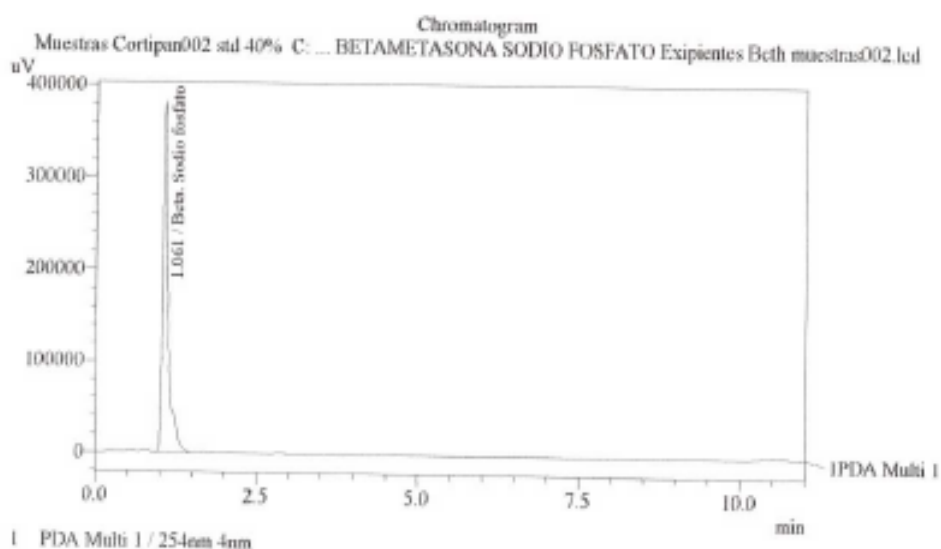
PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 1.074 | 1231113 | 196132 | 1.831 |

Límite de cuantificación y detección Betametasona sodio fosfato 40%



Sample Information
 0.04120 Acquired by : Admin
 Sample Name : Muestras Cortipan002 std 40%
 Sample ID : UNK-0002
 Vial# : 3
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : Beth muestras002.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : BATCH COMPLETO.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 16/09/2013 12:26:20
 Data Processed : 19/09/2013 11:39:19



VALIDACION CORTIPAN
 BETAMETASONA SODIO FOSFATO
 LIMITE DE CUANTIFICACION Y DETECCION - STD 40%

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 1.061 | 2389974 | 382415 | 1.777 |

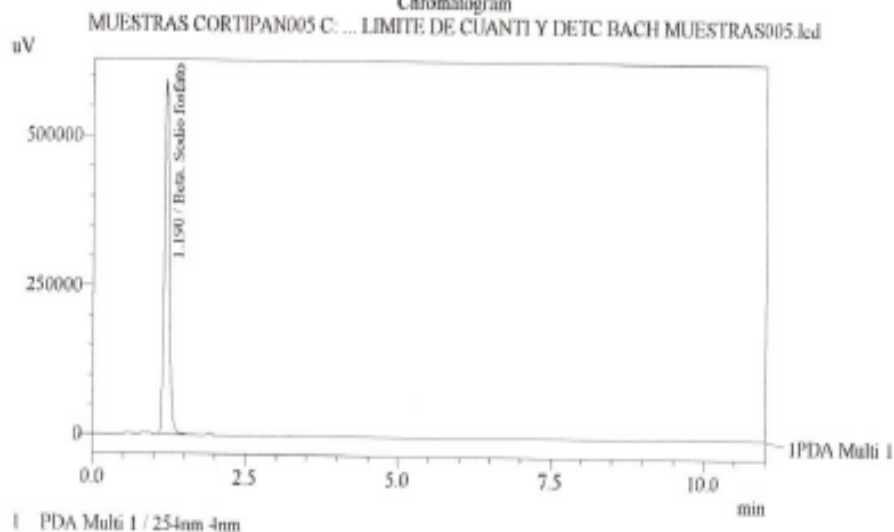
Límite de cuantificación y detección Betametasona sodio fosfato 50%



Sample Information

0.1120 Acquired by : Admin
 Sample Name : MUESTRAS CORTIPAN005
 Sample ID : UNK-0005
 Vial# : 6
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : BACH MUESTRAS005.lcd
 Method Filename : METODO BETAMETASONA SODIO FOSFATO.lcm
 Batch Filename : Batch completo.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 04/09/2013 15:33:30
 Data Processed : 19/09/2013 11:23:26

Chromatogram



VALIDACION CORTIPAN
 BETAMETASONA SODIO FOSFATO
 LIMITE DE CUANTIFICACION Y DETECCION - STD 50%

Quantitative Results

PDA

| ID# | Name | Ret. Time | Area | Height | Conc. |
|-----|---------------------|-----------|---------|--------|-------|
| 1 | Beta. Sodio fosfato | 1.190 | 3250133 | 594155 | 0.897 |

Anexo N° 10. Resultados de los análisis de TOC del Reactor OLSA y OLSA 2

Fusion Report: 20100614 Analisis de agua - miércoles, 09 de octubre de 2013 03:59 Página 1 de 13

Fusion Report - 20100614 Analisis de agua miércoles, 09 de octubre de 2013 03:59

(View - Reps, Unused Reps,
Meta-Data, Signature, History)
Printed on 2013/10/10 10:29 -
jueves

Report Summary Information

| | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------|------------|
| Company Location: | GINSBERG | Engine Version: | 1.1.0.192 |
| Schedule Name: | 20100614 Analisis de agua | Firmware Version: | 1.2.0696 |
| Instrument Name: | TOC FUSION | Connection: | RS232 COM1 |
| Report Version: | 1 of 1 | | |
| Report Creation by Operators (schedule version): | Viviana Castellanos (Viviana) (v56) | | |
| Comment: | | | |

Report Results

| Sample Type: Clean | | | | From Schedule Version 56 | | |
|--------------------|--------------------|----------------|------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | | |
| • (clean) | | Clean | | 2013/10/09 15:59 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 52.43 | 67.09 | 14.66 | 50.46 | 04:49 |
| 2 | TC Clean | 71.38 | 85.93 | 14.56 | 51.04 | 03:47 |
| 3 | TC Clean | 41.56 | 56.27 | 14.70 | 51.65 | 03:33 |
| 4 | TC Clean | 38.45 | 53.49 | 15.04 | 51.40 | 03:32 |

| Sample Type: Clean | | | | From Schedule Version 56 | | |
|--------------------|--------------------|----------------|------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | | |
| • (clean) | | Clean | | 2013/10/09 16:20 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 37.71 | 52.38 | 14.68 | 51.03 | 04:56 |
| 2 | TC Clean | 72.65 | 87.26 | 14.60 | 51.81 | 03:50 |
| 3 | TC Clean | 40.01 | 55.02 | 15.01 | 51.32 | 03:32 |
| 4 | TC Clean | 39.07 | 53.76 | 14.69 | 51.86 | 03:33 |

| | | | | | | |
|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|
| Sample Type: Blank (Creating v724) | | | | From Schedule Version 56 | | |
|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|

Sample Type: Sample

From Schedule Version 56

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 1 | TOC | agua blanco | 1.1510 ppm | 0.0613 ppm | 5.3300% | 2013/10/09 17:12 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.1944 | 10.7493 | 82.82 | 97.96 | 15.15 | 53.61 | 05:44 |
| 2 | TOC | 1.1077 | 9.9691 | 77.72 | 92.58 | 14.86 | 53.99 | 05:43 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.5901 (v724)

MethodTOC
Pharmaceutical
Water (v4)CalibrationCurva de trabajo
(v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|----------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 2 | TOC | agua lavado + hisopo | 1.4166 ppm | 0.0620 ppm | 4.3800% | 2013/10/09 17:27 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.4604 | 13.1439 | 98.46 | 113.96 | 15.50 | 54.63 | 05:41 |
| 2 | TOC | 1.3728 | 12.3550 | 93.31 | 108.57 | 15.26 | 54.64 | 05:42 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.5901 (v724)

MethodTOC
Pharmaceutical
Water (v4)CalibrationCurva de trabajo
(v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|--------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 3 | TOC | M1 cuello V1 | 3.5018 ppm | 0.1538 ppm | 4.3900% | 2013/10/09 17:42 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 3.6106 | 32.4952 | 224.88 | 239.86 | 14.97 | 54.42 | 05:47 |
| 2 | TOC | 3.3930 | 30.5374 | 212.09 | 227.15 | 15.06 | 54.75 | 05:41 |

| | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------------------|---------------|---|------------|---|--------------------|-------------|
| Dilution 1:1 | | Blank Contribution 12.5901 (v724) | | Method TOC Pharmaceutical Water (v4) | | Calibration Curva de trabajo (v1) | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 4 | TOC | M2 pared interna V1 | 1.6344 ppm | 0.0490 ppm | 3.0000% | 2013/10/09 17:58 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 1.6691 | 15.0219 | 110.73 | 125.81 | 15.08 | 54.58 | 05:44 |
| 2 | TOC | 1.5997 | 14.3977 | 106.65 | 121.65 | 15.00 | 54.81 | 05:45 |
| Dilution 1:1 | | Blank Contribution 12.5901 (v724) | | Method TOC Pharmaceutical Water (v4) | | Calibration Curva de trabajo (v1) | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 5 | TOC | M3 eje V1 | 1.5349 ppm | 0.0695 ppm | 4.5200% | 2013/10/09 18:13 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 1.5840 | 14.2561 | 105.73 | 120.59 | 14.87 | 55.03 | 05:41 |
| 2 | TOC | 1.4858 | 13.3721 | 99.95 | 114.91 | 14.96 | 53.80 | 05:39 |
| Dilution 1:1 | | Blank Contribution 12.5901 (v724) | | Method TOC Pharmaceutical Water (v4) | | Calibration Curva de trabajo (v1) | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 6 | TOC | M4 entrada V1 | 1.8826 ppm | 0.0813 ppm | 4.3200% | 2013/10/09 18:29 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 1.9401 | 17.4607 | 126.66 | 141.74 | 15.08 | 55.22 | 05:45 |
| 2 | TOC | 1.8252 | 16.4264 | 119.90 | 134.76 | 14.85 | 54.10 | 05:43 |
| Dilution 1:1 | | Blank Contribution 12.5901 (v724) | | Method TOC Pharmaceutical Water (v4) | | Calibration Curva de trabajo (v1) | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 7 | TOC | M5 desague V1 | 1.5310 ppm | 0.0468 ppm | 3.0600% | 2013/10/09 18:44 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 1.5641 | 14.0772 | 104.56 | 119.50 | 14.94 | 53.98 | 05:41 |
| 2 | TOC | 1.4980 | 13.4816 | 100.67 | 115.78 | 15.11 | 54.20 | 05:41 |
| Dilution 1:1 | | Blank Contribution 12.5901 (v724) | | Method TOC Pharmaceutical Water (v4) | | Calibration Curva de trabajo (v1) | | |
| | | | | | | | | |

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|--------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 8 | TOC | M6 tapa interna V1 | 2.0995 ppm | 0.0758 ppm | 3.6100% | 2013/10/09 18:59 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 2.1531 | 19.3777 | 139.19 | 154.33 | 15.15 | 55.28 | 05:43 |
| 2 | TOC | 2.0459 | 18.4134 | 132.89 | 147.91 | 15.03 | 54.41 | 05:40 |

| | | | |
|----------|--------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Dilution | Blank Contribution | Method | Calibration |
| 1:1 | 12.5901 (v724) | TOC Pharmaceutical Water (v4) | Curva de trabajo (v1) |

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 9 | TOC | M7 pared V1 | 6.5285 ppm | 0.0669 ppm | 1.0200% | 2013/10/09 19:15 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 6.4812 | 58.3310 | 393.67 | 408.86 | 15.19 | 54.02 | 05:40 |
| 2 | TOC | 6.5758 | 59.1821 | 399.23 | 414.62 | 15.39 | 54.15 | 05:52 |

| | | | |
|----------|--------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Dilution | Blank Contribution | Method | Calibration |
| 1:1 | 12.5901 (v724) | TOC Pharmaceutical Water (v4) | Curva de trabajo (v1) |

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 10 | TOC | M8 ventana V1 | 2.0736 ppm | 0.1255 ppm | 6.0500% | 2013/10/09 19:30 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 2.1624 | 19.4615 | 139.73 | 155.06 | 15.33 | 54.31 | 05:42 |
| 2 | TOC | 1.9849 | 17.8639 | 129.30 | 144.31 | 15.01 | 54.10 | 05:39 |

| | | | |
|----------|--------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Dilution | Blank Contribution | Method | Calibration |
| 1:1 | 12.5901 (v724) | TOC Pharmaceutical Water (v4) | Curva de trabajo (v1) |

| | | | | | | |
|--------------------|--------------------|----------------|--------------------------|----------------|------------------|----------|
| Sample Type: Clean | | | From Schedule Version 56 | | | |
| | Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | |
| • | (clean) | | Clean | | 2013/10/09 19:45 | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 52.38 | 67.22 | 14.84 | 50.39 | 05:03 |
| 2 | TC Clean | 72.67 | 87.45 | 14.78 | 52.47 | 03:44 |
| 3 | TC Clean | 40.47 | 55.28 | 14.81 | 52.04 | 03:30 |
| 4 | TC Clean | 39.23 | 54.14 | 14.91 | 52.24 | 03:29 |

Sample Type: Blank (Creating v725)

From Schedule Version 56

| Pos | Analysis Type | Sample ID | | | Start Time | |
|-------|--------------------|--------------------|------------|----------------|------------------|----------|
| • | (blank) | Reagent/Acid Blank | | | 2013/10/09 20:06 | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 36.22 | 50.90 | 14.68 | 50.51 | 04:50 |
| 2 | TC Clean | 72.40 | 87.47 | 15.07 | 52.38 | 03:48 |
| 3 | TC Clean | 39.56 | 54.64 | 15.08 | 51.62 | 03:31 |
| 4 | TC Clean | 38.99 | 54.01 | 15.02 | 52.14 | 03:30 |
| 5 | Reagent Blank | 46.30 | 61.62 | 15.32 | 52.64 | 04:25 |
| 6 | Acid Blank | 38.21 | 53.29 | 15.08 | 50.95 | 04:38 |

Sample Type: Sample

From Schedule Version 56

| | Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|--|-----|---------------|-------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| | 11 | TOC | agua blanco | 1.2282 ppm | 0.0935 ppm | 7.6100% | 2013/10/09 20:37 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.2943 | 11.6484 | 88.45 | 103.93 | 15.48 | 55.38 | 05:46 |
| 2 | TOC | 1.1621 | 10.4585 | 80.67 | 95.92 | 15.25 | 54.64 | 05:43 |

Dilution

1:1

Blank Contribution
12.3472 (v725)

Method

TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo
(v1)

| | Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
|-------|-----|--------------------|----------------------|---------------|------------------|------------|------------------|-----------------|----------|
| | 12 | TOC | agua lavado + hisopo | 1.5415 ppm | 0.0409 ppm | 2.6500% | 2013/10/09 20:52 | | |
| Rep # | | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | | TOC | 1.5705 | 14.1341 | 104.69 | 120.12 | 15.43 | 54.85 | 05:41 |
| 2 | | TOC | 1.5126 | 13.6138 | 101.29 | 116.34 | 15.06 | 55.46 | 05:40 |

Dilution

1:1

Blank Contribution
12.3472 (v725)

Method

TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo
(v1)

| | | | | | | | | |
|-------|--------------------|---------------|--------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------|
| | Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | |
| - | 13 | TOC | M1 cuello V2 | 1.3766 ppm | 0.0321 ppm | 2.3300% | 2013/10/09 21:08 | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 1.3993 | 12.5936 | 94.62 | 109.71 | 15.09 | 54.93 | 05:41 |

| | | | | | | | | |
|---|-----|--------|---------|-------|--------|-------|-------|-------|
| 2 | TOC | 1.3538 | 12.1846 | 91.95 | 106.87 | 14.92 | 55.25 | 05:39 |
|---|-----|--------|---------|-------|--------|-------|-------|-------|

Dilution 1:1
Blank Contribution 12.3472 (v725)
Method TOC
 Pharmaceutical Water (v4)
Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 14 | TOC | M2 pared interna V2 | 1.3616 ppm | 0.0460 ppm | 3.3800% | 2013/10/09 21:23 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.3941 | 12.5472 | 94.32 | 109.46 | 15.14 | 55.05 | 05:40 |
| 2 | TOC | 1.3291 | 11.9621 | 90.50 | 105.93 | 15.44 | 54.09 | 05:37 |

Dilution 1:1
Blank Contribution 12.3472 (v725)
Method TOC
 Pharmaceutical Water (v4)
Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-----------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 15 | TOC | M3 eje V2 | 1.4877 ppm | 0.0406 ppm | 2.7300% | 2013/10/09 21:38 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.5164 | 13.6476 | 101.51 | 116.88 | 15.37 | 55.40 | 05:41 |
| 2 | TOC | 1.4590 | 13.1312 | 98.13 | 113.52 | 15.39 | 55.44 | 05:41 |

Dilution 1:1
Blank Contribution 12.3472 (v725)
Method TOC
 Pharmaceutical Water (v4)
Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 16 | TOC | M4 entrada V2 | 1.4441 ppm | 0.0520 ppm | 3.6000% | 2013/10/09 21:53 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.4809 | 13.3285 | 99.42 | 114.47 | 15.05 | 55.50 | 05:42 |
| 2 | TOC | 1.4073 | 12.6660 | 95.10 | 110.21 | 15.12 | 54.38 | 05:39 |

Dilution 1:1
Blank Contribution 12.3472 (v725)
Method TOC
 Pharmaceutical Water (v4)
Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 17 | TOC | M5 desague V2 | 1.6881 ppm | 0.0598 ppm | 3.5400% | 2013/10/09 22:09 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.7303 | 15.5731 | 114.09 | 129.31 | 15.22 | 55.53 | 05:40 |
| 2 | TOC | 1.6458 | 14.8122 | 109.12 | 124.22 | 15.10 | 54.44 | 05:37 |

Dilution 1:1
Blank Contribution 12.3472 (v725)
Method TOC
 Pharmaceutical
Calibration Curva de trabajo (v1)

Water (v4)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|--------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 18 | TOC | M6 tapa interna V2 | 1.3894 ppm | 0.0498 ppm | 3.5800% | 2013/10/09 22:24 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.4246 | 12.8215 | 96.11 | 111.39 | 15.28 | 55.61 | 05:40 |
| 2 | TOC | 1.3542 | 12.1881 | 91.97 | 107.16 | 15.18 | 54.53 | 05:37 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.3472 (v725)

Method

TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo
(v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 19 | TOC | M7 pared V2 | 6.1531 ppm | 0.1491 ppm | 2.4200% | 2013/10/09 22:39 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 6.0477 | 54.4293 | 367.94 | 383.04 | 15.11 | 55.64 | 05:38 |
| 2 | TOC | 6.2585 | 56.3269 | 380.33 | 395.27 | 14.94 | 54.58 | 05:40 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.3472 (v725)

Method

TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo
(v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 20 | TOC | M8 ventana V2 | 4.0476 ppm | 0.0056 ppm | 0.1400% | 2013/10/09 22:54 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 4.0515 | 36.4637 | 250.57 | 265.49 | 14.92 | 55.51 | 05:42 |
| 2 | TOC | 4.0436 | 36.3923 | 250.10 | 264.82 | 14.72 | 54.60 | 05:41 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.3472 (v725)

Method

TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo
(v1)

Sample Type: Clean

From Schedule Version 56

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Start Time |
|---------|---------------|-----------|------------------|
| (clean) | | Clean | 2013/10/09 23:10 |

| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | IC Clean | 52.69 | 67.59 | 14.90 | 50.56 | 05:03 |
| 2 | TC Clean | 75.58 | 90.42 | 14.84 | 52.61 | 03:44 |
| 3 | TC Clean | 40.86 | 55.71 | 14.85 | 52.62 | 03:30 |
| 4 | TC Clean | 39.30 | 54.37 | 15.07 | 52.75 | 03:28 |

| Sample Type: Blank (Creating v726) | | | | From Schedule Version 56 | | |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | | |
| 1 | (blank) | Reagent/Acid Blank | | 2013/10/09 23:31 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 37.20 | 52.00 | 14.80 | 51.00 | 04:51 |
| 2 | TC Clean | 72.74 | 87.98 | 15.24 | 52.59 | 03:45 |
| 3 | TC Clean | 39.14 | 54.28 | 15.14 | 52.19 | 03:28 |
| 4 | TC Clean | 38.30 | 53.54 | 15.24 | 51.69 | 03:30 |
| 5 | Reagent Blank | 45.84 | 60.94 | 15.09 | 52.32 | 04:25 |
| 6 | Acid Blank | 38.50 | 53.39 | 14.90 | 51.75 | 04:37 |

Sample Type: Sample

From Schedule Version 56

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 21 | TOC | agua blanco | 1.5677 ppm | 0.0717 ppm | 4.5700% | 2013/10/10 00:01 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.6184 | 14.5659 | 107.38 | 122.48 | 15.10 | 55.22 | 05:42 |
| 2 | TOC | 1.5170 | 13.6533 | 101.42 | 116.36 | 14.94 | 54.42 | 05:36 |

Dilution
1:1

Blank Contribution
12.2253 (v726)

Method
TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration
Curva de trabajo
(v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|----------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 22 | TOC | agua lavado + hisopo | 1.4873 ppm | 0.0496 ppm | 3.3400% | 2013/10/10 00:16 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.5224 | 13.7013 | 101.74 | 116.67 | 14.93 | 55.04 | 05:40 |
| 2 | TOC | 1.4522 | 13.0695 | 97.61 | 112.77 | 15.16 | 55.33 | 05:39 |

Dilution
1:1

Blank Contribution
12.2253 (v726)

Method
TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration
Curva de trabajo
(v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|--------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 23 | TOC | M1 cuello V3 | 1.6951 ppm | 0.0465 ppm | 2.7400% | 2013/10/10 00:32 |

| Rep # | Base Analysis | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|---------------|-----|----|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
|-------|---------------|-----|----|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|

| | Type | | | | | | | |
|---|------|--------|---------|--------|--------|-------|-------|-------|
| 1 | TOC | 1.7280 | 15.5516 | 113.82 | 128.97 | 15.15 | 55.14 | 05:38 |
| 2 | TOC | 1.6622 | 14.9599 | 109.96 | 124.95 | 14.99 | 55.43 | 05:40 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.2253 (v726) Method TOC
Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 24 | TOC | M2 pared interna V3 | 1.7179 ppm | 0.0581 ppm | 3.3800% | 2013/10/10 00:47 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.7590 | 15.8307 | 115.65 | 131.09 | 15.44 | 55.17 | 05:37 |
| 2 | TOC | 1.6768 | 15.0909 | 110.82 | 126.16 | 15.35 | 55.45 | 05:37 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.2253 (v726) Method TOC
Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-----------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 25 | TOC | M3 eje V3 | 1.4842 ppm | 0.0274 ppm | 1.8500% | 2013/10/10 01:02 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.5036 | 13.5320 | 100.63 | 116.04 | 15.41 | 54.93 | 05:37 |
| 2 | TOC | 1.4647 | 13.1827 | 98.35 | 113.41 | 15.07 | 55.55 | 05:42 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.2253 (v726) Method TOC
Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 26 | TOC | M4 entrada V3 | 1.8777 ppm | 0.0668 ppm | 3.5600% | 2013/10/10 01:17 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.9249 | 17.3245 | 125.41 | 140.45 | 15.04 | 54.97 | 05:37 |
| 2 | TOC | 1.8305 | 16.4748 | 119.86 | 134.98 | 15.12 | 55.29 | 05:39 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.2253 (v726) Method TOC
Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 27 | TOC | M5 desague V3 | 1.5149 ppm | 0.0390 ppm | 2.5800% | 2013/10/10 01:32 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.5425 | 13.8826 | 102.92 | 117.96 | 15.03 | 54.98 | 05:38 |
| 2 | TOC | 1.4873 | 13.3859 | 99.68 | 114.78 | 15.10 | 55.36 | 05:40 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.2253 (v726) Method TOC
Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

1:1 12.2253 (v726) TOC Curva de trabajo
Pharmaceutical Water (v4) (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|--------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 28 | TOC | M6 tapa interna V3 | 1.4704 ppm | 0.0498 ppm | 3.3900% | 2013/10/10 01:48 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.5057 | 13.5509 | 100.75 | 115.79 | 15.04 | 55.29 | 05:39 |
| 2 | TOC | 1.4352 | 12.9189 | 96.61 | 111.34 | 14.73 | 55.34 | 05:40 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.2253 (v726) Method TOC Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 29 | TOC | M7 pared V3 | 5.9755 ppm | 0.5734 ppm | 9.6000% | 2013/10/10 02:03 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 6.3809 | 57.4285 | 387.41 | 402.32 | 14.91 | 55.39 | 05:40 |
| 2 | TOC | 5.5701 | 50.1305 | 339.73 | 354.54 | 14.81 | 55.20 | 05:41 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.2253 (v726) Method TOC Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 30 | TOC | M8 ventana V3 | 2.7022 ppm | 0.0965 ppm | 3.5700% | 2013/10/10 02:18 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 2.7705 | 24.9341 | 175.12 | 190.12 | 15.00 | 55.36 | 05:36 |
| 2 | TOC | 2.6340 | 23.7062 | 167.10 | 181.75 | 14.65 | 55.60 | 05:39 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.2253 (v726) Method TOC Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

Sample Type: Clean

From Schedule Version 56

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Start Time |
|---------|---------------|-----------|------------------|
| (clean) | | Clean | 2013/10/10 02:33 |

| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | IC Clean | 53.52 | 68.35 | 14.82 | 50.99 | 05:02 |
| 2 | TC Clean | 74.62 | 89.78 | 15.16 | 51.98 | 03:43 |
| 3 | TC Clean | 41.50 | 56.37 | 14.87 | 51.92 | 03:28 |

| | | | | | | |
|---|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 4 | TC Clean | 39.56 | 54.53 | 14.97 | 51.55 | 03:35 |
|---|----------|-------|-------|-------|-------|-------|

| Sample Type: Clean | | | | From Schedule Version 56 | | |
|--------------------|--------------------|----------------|------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | | |
| (clean) | | Clean | | 2013/10/10 02:54 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 37.76 | 52.41 | 14.65 | 50.75 | 05:00 |
| 2 | TC Clean | 73.85 | 88.78 | 14.93 | 52.27 | 03:43 |
| 3 | TC Clean | 40.42 | 55.40 | 14.98 | 52.54 | 03:26 |
| 4 | TC Clean | 38.57 | 53.89 | 15.32 | 51.78 | 03:26 |

Meta Data Used in this Report

| Blanks | | | | | | | |
|---------|---------------|------------|-------------|-------------|--------------|------------------|-------------------------------|
| Version | Reagent (Abs) | Acid (Abs) | DI IC (Abs) | DI TC (Abs) | DI TOC (Abs) | Save Time | Operator |
| v723 | 15.4090 | 39.0030 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 2013/10/08 12:06 | Paulina Cruz (Paulina) |
| v724 | 15.7380 | 38.8010 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 2013/10/09 17:12 | Viviana Castellanos (Viviana) |
| v725 | 15.4340 | 38.2130 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 2013/10/09 20:37 | Viviana Castellanos (Viviana) |
| v726 | 15.2820 | 38.4950 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 2013/10/10 00:01 | Viviana Castellanos (Viviana) |

Calibrations

Name: Curva de trabajo (TOC)

Version: v1

Ver Creation: 2010/06/15 09:18

Comment:

Operator: Villarreal (Verónica)

Basic Analysis Type: TOC

Calibration curve formula:

r^2 value:

TOC: $y = 58.798x + 1.545$

TOC: $r^2 = 0.99998$

Basic Analysis Type: TOC

| Sample ID | Y Raw Value | X Expected | Message | End Time |
|-----------|-------------|------------|---------|------------------|
| 0.050 ppm | 4.4120 | 0.0500 | | 2007/05/16 22:12 |
| 0.100 ppm | 7.0520 | 0.1000 | | 2007/05/16 22:26 |
| 0.250 ppm | 16.2020 | 0.2500 | | 2007/05/16 22:40 |
| 0.500 ppm | 30.6920 | 0.5000 | | 2007/05/16 22:54 |
| 1.000 ppm | 61.2220 | 1.0000 | | 2007/05/16 23:08 |
| 5.000 ppm | 295.3920 | 5.0000 | | 2007/05/16 23:22 |

Methods

Name: TOC Pharmaceutical Water (TOC)

Version: v4

Operator: Mcgee (Adam)

Ver Creation: 2009/11/24 16:19

Comment: This method is designed to use the Non-Purgeable Organic Carbon (NPOC) method for TOC analysis on pharmaceutical type samples, such as water for injection (WFI), purified water and cleaning validation samples. The Low Level Filter for the NDIR setting must be set to On for this method.

| Parameter | Value | Advanced Parameter | Value |
|---------------------------|------------|----------------------------|------------|
| SampleVolume | 9.0 mL | NeedleRinseVolume | 5.0 ml |
| Dilution | 1:1 | VialPrimeVolume | 2.0 ml |
| AcidVolume | 0.5 ml | ICSamplePrimeVolume | 2.0 ml |
| ReagentVolume | 0.8 ml | ICSpurgeRinseVolume | 5.0 ml |
| UVReactorPrerinse | Off | BaselineStabilizeTime | 1.60 min |
| UVReactorPrerinseVolume | 0.0 | DetectorPressureFlow | 300 ml/min |
| NumberOfUVReactorPrerinse | 1 | SyringeSpeedWaste | 10 |
| ICSpurgeTime | 0.50 mins | SyringeSpeedAcid | 7 |
| DetectorSweepFlow | 500 ml/min | SyringeSpeedReagent | 7 |
| PreSpurgeTime | 0.00 mins | SyringeSpeedDIWater | 7 |
| SystemFlow | 500 ml/min | NDIRPressurization | 50 psig |
| | | SyringeSpeedSampleDispense | 7 |
| | | SyringeSpeedSampleAspirate | 4 |
| | | SyringeSpeedUVDispense | 7 |
| | | SyringeSpeedUVAspirate | 5 |
| | | SyringeSpeedICDispense | 7 |
| | | SyringeSpeedICAspirate | 5 |
| | | NDIRPressureStabilize | 1.75 min |
| | | SampleMixing | Off |
| | | SampleMixingCycles | 1 |
| | | SampleMixingVolume | 10.0 |
| | | LowLevelFilterNDIR | Off |

Acceptance / Approval

Electronic Signatures

| Report Version | User Name | Acceptance | Reason | Date |
|----------------|-----------|------------|--------|------|
|----------------|-----------|------------|--------|------|

Report History

Report History

OLSA 2

Fusion Report: 20100614 Analisis de agua - jueves, 10 de octubre de 2013 02:51

Página 1 de 10

Fusion Report - 20100614 Analisis de agua jueves, 10 de octubre de 2013 02:51

(View - Repts, Unused Repts,
Meta-Data, Signature, History)
Printed on 2013/10/15 13:49 -
martes

Report Summary Information

| | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------|------------|
| Company Location: | GINSBURG | Engine Version: | 1.1.0.192 |
| Schedule Name: | 20100614 Analisis de agua | Firmware Version: | 1.2.0696 |
| Instrument Name: | TOC FUSION | Connection: | RS232 COM1 |
| Report Version: | 1 of 1 | | |
| Report Creation by Operators (schedule version): | Viviana Castellanos (Viviana) (v57) | | |
| Comment: | | | |

Report Results

| Sample Type: Clean | | | | From Schedule Version 57 | | |
|--------------------|--------------------|----------------|------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | | |
| 1 (clean) | | Clean | | 2013/10/10 14:51 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 52.58 | 67.02 | 14.44 | 50.70 | 04:46 |
| 2 | TC Clean | 84.68 | 99.50 | 14.82 | 51.84 | 03:48 |
| 3 | TC Clean | 42.45 | 57.54 | 15.09 | 52.38 | 03:34 |
| 4 | TC Clean | 41.39 | 56.25 | 14.85 | 52.17 | 03:33 |

| Sample Type: Clean | | | | From Schedule Version 57 | | |
|--------------------|--------------------|----------------|------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | | |
| 1 (clean) | | Clean | | 2013/10/10 15:11 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 37.40 | 52.03 | 14.63 | 50.62 | 04:54 |
| 2 | TC Clean | 74.90 | 90.08 | 15.18 | 52.08 | 03:48 |
| 3 | TC Clean | 41.58 | 56.38 | 14.80 | 52.47 | 03:31 |
| 4 | TC Clean | 39.64 | 54.18 | 14.55 | 51.45 | 03:30 |

| | | | | | | |
|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|
| Sample Type: Blank (Creating v727) | | | | From Schedule Version 57 | | |
|------------------------------------|--|--|--|--------------------------|--|--|

Sample Type: Rampla

From Rakadilla Version 57

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-------------|---------------|------------------|----------|------------------|
| 1 | TOC | agua blanco | 1.6045 ppm | 0.1051 ppm | 12.1600% | 2013/10/10 16:03 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.7427 | 15.6843 | 114.73 | 129.63 | 14.90 | 55.27 | 05:36 |
| 2 | TOC | 1.4668 | 13.2012 | 98.51 | 113.21 | 14.70 | 54.64 | 05:40 |

Dilution: 1:1
 Blank Contribution: 12.2616 (v727)
 Method: TOC
 Pharmaceutical Water (v4)
 Calibration: Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|----------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 2 | TOC | agua lavado + hisopo | 1.9854 ppm | 0.0617 ppm | 3.1100% | 2013/10/10 16:18 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 2.0290 | 18.2610 | 131.58 | 148.50 | 14.94 | 55.02 | 05:38 |
| 2 | TOC | 1.9418 | 17.4761 | 126.43 | 141.38 | 14.95 | 55.45 | 05:41 |

Dilution: 1:1
 Blank Contribution: 12.2616 (v727)
 Method: TOC
 Pharmaceutical Water (v4)
 Calibration: Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-----------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 3 | TOC | M1 EJE V1 | 2.3300 ppm | 0.0752 ppm | 2.9700% | 2013/10/10 16:33 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 2.5831 | 23.2483 | 164.14 | 179.08 | 14.94 | 55.57 | 05:36 |
| 2 | TOC | 2.4768 | 22.2915 | 157.89 | 172.81 | 14.92 | 55.88 | 05:40 |

| | | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------------------|---------------|---|------------|---|--------------------|-------------|
| Dilution 1:1 | | Blank Contribution 12.2616 (v727) | | Method TOC Pharmaceutical Water (v4) | | Calibration Curva de trabajo (v1) | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 4 | TOC | M2 pared interna V1 | 1.6694 ppm | 0.0470 ppm | 2.8200% | 2013/10/10 16:49 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 1.7027 | 15.3241 | 112.38 | 127.26 | 14.88 | 55.51 | 05:35 |
| 2 | TOC | 1.6362 | 14.7258 | 108.47 | 123.08 | 14.61 | 55.83 | 05:38 |
| Dilution 1:1 | | Blank Contribution 12.2616 (v727) | | Method TOC Pharmaceutical Water (v4) | | Calibration Curva de trabajo (v1) | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 5 | TOC | M3 DESAGUE V1 | 1.8737 ppm | 0.0487 ppm | 2.6000% | 2013/10/10 17:04 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 1.9082 | 17.1735 | 124.46 | 139.28 | 14.82 | 55.26 | 05:37 |
| 2 | TOC | 1.8392 | 16.5531 | 120.40 | 135.13 | 14.72 | 55.85 | 05:38 |
| Dilution 1:1 | | Blank Contribution 12.2616 (v727) | | Method TOC Pharmaceutical Water (v4) | | Calibration Curva de trabajo (v1) | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 6 | TOC | M4 TAPA INTERNA V1 | 4.0973 ppm | 0.0572 ppm | 1.4000% | 2013/10/10 17:19 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 4.1377 | 37.2391 | 255.55 | 270.38 | 14.83 | 55.42 | 05:37 |
| 2 | TOC | 4.0568 | 36.5116 | 250.79 | 265.76 | 14.96 | 55.84 | 05:40 |
| Dilution 1:1 | | Blank Contribution 12.2616 (v727) | | Method TOC Pharmaceutical Water (v4) | | Calibration Curva de trabajo (v1) | | |

Sample Type: Clean

From Schedule Version 57

| Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | | | |
|---------|--------------------|----------------|------------|------------------|-----------------|----------|--|
| (clean) | | Clean | | 2013/10/10 17:34 | | | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time | |
| 1 | IC Clean | 53.99 | 69.02 | 15.03 | 51.00 | 05:04 | |
| 2 | TC Clean | 92.47 | 107.57 | 15.10 | 51.66 | 03:41 | |

| | | | | | | |
|---|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 3 | TC Clean | 44.50 | 59.73 | 15.23 | 51.89 | 03.28 |
| 4 | TC Clean | 41.92 | 57.18 | 15.25 | 51.78 | 03.27 |

| Sample Type: Blank (Creating v728) | | | | From Schedule Version 57 | | |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | | |
| (blank) | | Reagent/Acid Blank | | 2013/10/10 17:55 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 37.45 | 52.08 | 14.63 | 51.06 | 04:50 |
| 2 | TC Clean | 77.09 | 91.82 | 14.73 | 52.05 | 03:42 |
| 3 | TC Clean | 41.82 | 56.40 | 14.78 | 52.59 | 03:26 |
| 4 | TC Clean | 40.58 | 55.58 | 14.98 | 52.55 | 03:27 |
| 5 | Reagent Blank | 48.51 | 61.32 | 14.82 | 52.29 | 04:23 |
| 6 | Acid Blank | 39.56 | 54.32 | 14.70 | 51.69 | 04:36 |

| | | | | | | | | |
|---------------------|--------------------|----------------------|---------------|---------------------------|------------|-----------------------|-----------------|----------|
| Sample Type: Sample | | | | From Schedule Version 57 | | | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 7 | TOC | agua blanco | 1.9610 ppm | 0.0764 ppm | 3.9600% | 2013/10/10 16:25 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 2.0364 | 18.3275 | 132.14 | 147.03 | 14.89 | 55.09 | 05:36 |
| 2 | TOC | 1.9255 | 17.3299 | 125.62 | 140.34 | 14.72 | 55.91 | 05:41 |
| Dilution | | Blank Contribution | | Method | | Calibration | | |
| 1:1 | | 12.4016 (v728) | | TOC | | Curva de trabajo (v1) | | |
| | | | | Pharmaceutical Water (v4) | | | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 8 | TOC | agua lavado + hisopo | 2.2110 ppm | 0.0714 ppm | 3.2300% | 2013/10/10 18:40 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | TOC | 2.2615 | 20.3533 | 145.37 | 160.20 | 14.83 | 55.99 | 05:34 |
| 2 | TOC | 2.1606 | 19.4452 | 139.44 | 153.98 | 14.54 | 54.91 | 05:37 |
| Dilution | | Blank Contribution | | Method | | Calibration | | |
| 1:1 | | 12.4016 (v728) | | TOC | | Curva de trabajo (v1) | | |
| | | | | Pharmaceutical Water (v4) | | | | |
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time | | |
| 9 | TOC | M1 EJE V2 | 3.3771 ppm | 0.1324 ppm | 3.9200% | 2013/10/10 18:55 | | |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 3.4707 | 31.2363 | 216.47 | 231.31 | 14.84 | 56.22 | 05:37 |
| 2 | TOC | 3.2834 | 29.5507 | 205.46 | 220.32 | 14.87 | 54.90 | 05:37 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.4016 (v728)

Method

TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo
(v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|----------------------|---------------|------------------|----------|------------------|
| 10 | TOC | M2 PAREDE INTERNA V2 | 1.7520 ppm | 0.2050 ppm | 11.7000% | 2013/10/10 19:11 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.8969 | 17.0725 | 123.94 | 138.86 | 14.92 | 56.32 | 05:38 |
| 2 | TOC | 1.6071 | 14.4636 | 106.89 | 121.76 | 14.86 | 56.11 | 05:41 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.4016 (v728)

Method

TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo
(v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 11 | TOC | M3 DESAGUE V2 | 2.3601 ppm | 0.0824 ppm | 3.4900% | 2013/10/10 19:26 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 2.4184 | 21.7657 | 154.60 | 169.17 | 14.57 | 56.35 | 05:36 |
| 2 | TOC | 2.3019 | 20.7167 | 147.74 | 162.42 | 14.68 | 55.30 | 05:36 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.4016 (v728)

Method

TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo
(v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|--------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 12 | TOC | M4 TAPA INTERNA V2 | 1.6488 ppm | 0.0697 ppm | 4.2300% | 2013/10/10 19:41 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.6981 | 15.2829 | 112.25 | 127.13 | 14.88 | 55.17 | 05:32 |
| 2 | TOC | 1.5995 | 14.3955 | 106.45 | 121.27 | 14.82 | 55.27 | 05:40 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.4016 (v728)

Method

TOC
Pharmaceutical
Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo
(v1)

Sample Type: Clean

From Schedule Version 57

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Start Time |
|-----|---------------|-----------|------------|
|-----|---------------|-----------|------------|

| (clean) | | Clean | | | 2013/10/10 19:56 | |
|---------|--------------------|----------------|------------|----------------|------------------|----------|
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 54.52 | 66.32 | 14.80 | 51.04 | 05:04 |
| 2 | TC Clean | 85.19 | 99.78 | 14.59 | 52.74 | 03:44 |
| 3 | TC Clean | 41.06 | 55.85 | 14.83 | 52.02 | 03:26 |
| 4 | TC Clean | 39.85 | 54.75 | 14.90 | 52.33 | 03:27 |

| Sample Type: Blank (Creating v729) | | | | From Schedule Version 57 | | |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | | Start Time | | |
| (blank) | | Reagent/Acid Blank | | 2013/10/10 20:17 | | |
| Rep # | Base Analysis Type | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
| 1 | IC Clean | 37.72 | 52.22 | 14.50 | 51.30 | 04:50 |
| 2 | TC Clean | 73.08 | 87.93 | 14.85 | 52.43 | 03:43 |
| 3 | TC Clean | 40.01 | 54.81 | 14.80 | 52.38 | 03:25 |
| 4 | TC Clean | 40.49 | 54.99 | 14.49 | 52.82 | 03:27 |
| 5 | Reagent Blank | 45.56 | 60.44 | 14.88 | 52.32 | 04:23 |
| 6 | Acid Blank | 38.17 | 52.89 | 14.72 | 51.13 | 04:32 |

Sample Type: Sample

From Schedule Version 57

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 13 | TOC | agua blanco | 1.5550 ppm | 0.0745 ppm | 4.7900% | 2013/10/10 20:47 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.6077 | 14.4690 | 106.68 | 121.89 | 15.21 | 55.93 | 05:41 |
| 2 | TOC | 1.5023 | 13.5209 | 100.48 | 114.93 | 14.45 | 55.28 | 05:37 |

Dilution

1:1

Blank Contribution

12.1493 (v729)

Method

TOC
Pharmaceutical Water (v4)

Calibration

Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|----------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 14 | TOC | agua lavado + hisopo | 1.7163 ppm | 0.0819 ppm | 4.7700% | 2013/10/10 21:02 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.7742 | 15.0874 | 116.46 | 131.36 | 14.89 | 55.57 | 05:34 |

| | | | | | | | | |
|---|-----|--------|---------|--------|--------|-------|-------|-------|
| 2 | TOC | 1.6584 | 14.9254 | 109.66 | 124.41 | 14.76 | 55.75 | 05:36 |
|---|-----|--------|---------|--------|--------|-------|-------|-------|

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.1493 (v729) Method TOC
Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|-----------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 15 | TOC | M1 EJE V3 | 1.9421 ppm | 0.0185 ppm | 0.9500% | 2013/10/10 21:18 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.9552 | 17.5968 | 127.11 | 141.97 | 14.86 | 55.51 | 05:35 |
| 2 | TOC | 1.9291 | 17.3615 | 125.57 | 140.16 | 14.59 | 55.87 | 05:39 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.1493 (v729) Method TOC
Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 16 | TOC | M2 PARED INTERNA V3 | 1.7724 ppm | 0.0279 ppm | 1.5700% | 2013/10/10 21:33 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 1.7921 | 16.1285 | 117.52 | 132.13 | 14.61 | 55.55 | 05:36 |
| 2 | TOC | 1.7527 | 15.7740 | 115.20 | 129.80 | 14.60 | 55.83 | 05:33 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.1493 (v729) Method TOC
Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 17 | TOC | M3 DESAGUE V3 | 2.1043 ppm | 0.0457 ppm | 2.1700% | 2013/10/10 21:48 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 2.1366 | 19.2297 | 137.78 | 152.58 | 14.80 | 56.72 | 05:37 |
| 2 | TOC | 2.0720 | 18.6483 | 133.98 | 148.87 | 14.89 | 55.60 | 05:37 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.1493 (v729) Method TOC
Pharmaceutical Water (v4) Calibration Curva de trabajo (v1)

| Pos | Analysis Type | Sample ID | Result (ppmC) | Std. Dev. (ppmC) | RSD | Start Time |
|-----|---------------|--------------------|---------------|------------------|---------|------------------|
| 18 | TOC | M4 TAPA INTERNA V3 | 2.3596 ppm | 0.0606 ppm | 2.5700% | 2013/10/10 22:03 |

| Rep # | Base Analysis Type | ppm | µg | Adjusted (Abs) | NDIR (Abs) | Baseline (Abs) | Pressure (psig) | Run Time |
|-------|--------------------|--------|---------|----------------|------------|----------------|-----------------|----------|
| 1 | TOC | 2.4025 | 21.6221 | 153.41 | 168.38 | 14.98 | 56.63 | 05:37 |
| 2 | TOC | 2.3168 | 20.8510 | 148.37 | 163.33 | 14.96 | 55.67 | 05:39 |

Dilution 1:1 Blank Contribution 12.1493 (v729) Method TOC
Curva de trabajo

Pharmaceutical
 (VT)

| Sample Type: Clean | | | From Schedule Version 57 | | | |
|--------------------|---------------|-----------|--------------------------|-------|-------|-------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Start Time | | | |
| 1 | IC Clean | 55.74 | 70.06 | 14.92 | 51.23 | 05:04 |
| 2 | TC Clean | 84.75 | 66.77 | 15.02 | 52.36 | 03:45 |
| 3 | TC Clean | 80.25 | 56.12 | 15.09 | 51.90 | 03:27 |
| 4 | TC Clean | 80.20 | 54.27 | 15.07 | 51.09 | 03:20 |

| Sample Type: Clean | | | From Schedule Version 57 | | | |
|--------------------|---------------|-----------|--------------------------|-------|-------|-------|
| Pos | Analysis Type | Sample ID | Start Time | | | |
| 1 | IC Clean | 37.61 | 52.08 | 14.47 | 51.35 | 04:49 |
| 2 | TC Clean | 72.60 | 87.80 | 14.70 | 51.68 | 03:30 |
| 3 | TC Clean | 35.73 | 54.54 | 14.83 | 53.05 | 03:24 |
| 4 | TC Clean | 48.05 | 54.74 | 14.80 | 52.67 | 03:20 |

Meta Data Used in this Report

| Blanks | | | | | | | |
|---------|---------------|------------|-------------|-------------|--------------|------------------|-------------------------------|
| Version | Reagent (Abs) | Acid (Abs) | DI IC (Abs) | DI TC (Abs) | DI TOC (Abs) | Save Time | Operator |
| V720 | 15.2020 | 38.4900 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 2013/10/10 00:01 | Viviana Castellanos (Viviana) |
| V727 | 15.0270 | 38.8440 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 2013/10/10 16:02 | Viviana Castellanos (Viviana) |
| V728 | 15.5020 | 39.5610 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 2013/10/10 18:25 | Viviana Castellanos (Viviana) |
| V729 | 15.1870 | 38.1750 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 2013/10/10 20:47 | Viviana Castellanos (Viviana) |

| Calibrations | |
|--|----|
| Name: Curva de trabajo (TOC) | |
| Version | V7 |
| Calibration Curve: $TOC_y = 0.0190x + 1.040$ | |

Ver Creation: 2010/05/15 09:18 formula:
 Comment: r² value: TOC, r² = 0.99998
 Operator: Villarroel (Verónica)
 Basic Analysis Type: TOC

Basic Analysis Type: TOC

| Sample ID | Y Raw Value | X Expected | Message | End Time |
|-----------|-------------|------------|---------|------------------|
| 0.050 ppm | 4.4120 | 0.0500 | | 2007/05/16 22:12 |
| 0.100 ppm | 7.0520 | 0.1000 | | 2007/05/16 22:26 |
| 0.250 ppm | 16.2020 | 0.2500 | | 2007/05/16 22:40 |
| 0.500 ppm | 30.6920 | 0.5000 | | 2007/05/16 22:54 |
| 1.000 ppm | 61.2220 | 1.0000 | | 2007/05/16 23:08 |
| 5.000 ppm | 295.3920 | 5.0000 | | 2007/05/16 23:22 |

Methods

Name: TOC Pharmaceutical Water (TOC)

Version: v4 Operator: McGee (Adam)
 Ver Creation: 2009/11/24 16:19
 Comment: This method is designed to use the Non-Purgeable Organic Carbon (NPOC) method for TOC analysis on pharmaceutical type samples, such as water for injection (WFI), purified water and cleaning validation samples. The Low Level Filter for the NDIR setting must be set to On for this method.

| Parameter | Value | Advanced Parameter | Value |
|----------------------------|------------|----------------------------|------------|
| SampleVolume | 9.0 mL | NeedleRinseVolume | 5.0 ml |
| Dilution | 1:1 | VialPrimeVolume | 2.0 ml |
| AcidVolume | 0.5 ml | ICSamplePrimeVolume | 2.0 ml |
| ReagentVolume | 0.8 ml | ICSpargeRinseVolume | 5.0 ml |
| UVReactorPreRinse | Off | BaselineStabilizeTime | 1.60 min |
| UVReactorPreRinseVolume | 0.0 | DetectorPressureFlow | 300 ml/min |
| NumberOfUVReactorPreRinses | 1 | SyringeSpeedWaste | 10 |
| ICSpurgeTime | 0.50 mins | SyringeSpeedAcid | 7 |
| DetectorSweepFlow | 500 ml/min | SyringeSpeedReagent | 7 |
| PreSpurgeTime | 0.00 mins | SyringeSpeedDIWater | 7 |
| SystemFlow | 500 ml/min | NDIRPresurization | 50 psig |
| | | SyringeSpeedSampleDispense | 7 |
| | | SyringeSpeedSampleAspirate | 4 |
| | | SyringeSpeedUVDispense | 7 |
| | | SyringeSpeedUVAspirate | 5 |
| | | SyringeSpeedICDispense | 7 |
| | | SyringeSpeedICAspirate | 5 |
| | | NDIRPressureStabilize | 1.75 min |
| | | SampleMixing | Off |
| | | SampleMixingCycles | 1 |
| | | SampleMixingVolume | 10.0 |
| | | LowLevelFilterNDIR | Off |

Acceptance / Approval

Electronic Signatures

| Report Version | User Name | Acceptance | Reason | Date |
|----------------|-----------|------------|--------|------|
|----------------|-----------|------------|--------|------|

Report History

Report History

| Report Version | User Name | System Reason | User Reason | Date |
|----------------|----------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| 1 | WILLIAM VERGARA VERGARA | Document completed | Document completed | 2013-10-10 23:00 |